INHIBIDORES DE APOL1 Y MÉTODOS DE USO

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica prioridad sobre la solicitud provisional estadounidense con núm. de serie 63/300,592, presentada el 18 de enero de 2022, solicitud provisional estadounidense con núm. de serie 63/311,668, presentada el 18 de febrero de 2022, solicitud provisional estadounidense con núm. de serie. 63/332,553, presentada el 19 de abril de 2022, solicitud provisional estadounidense con núm. de serie 63/400,359, presentada el 23 de agosto de 2022, y solicitud provisional estadounidense con núm. de serie 63/422,341, presentada el 3 de noviembre de 2022, cada una de las cuales se incorpora a este documento mediante referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0002] La apolipoproteína L1 (APOL1) es un factor de inmunidad innata que forma poros y protege a los individuos de los parásitos tripanosomas (Vanhamme, L. et al. *Nature* (2003) 422, 83–87). La forma secretada de APOL1 circula en la sangre como parte de distintos complejos de lipoproteínas de alta densidad (HDL), conocidos como factores líticos tripanosómicos (TLF) (Rifkin, M. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* (1978) 75, 3450–3454; Raper, J. et al. *Infect. Immun.* (1999) 67, 1910–1916). Los parásitos internalizan los TLF mediante endocitosis (Hager, K. M. et al. *J. Cell Biol.* (1994) 126, 155-167). Dentro de los tripanosomas, APOL1 forma poros catiónicos, lo que provoca flujo de iones, hinchazón y eventual lisis (Rifkin, M. R. *Exp. Parasitol.* (1984) 58, 81–93; Molina-Portela, M. P. et al. *Mol. Biochem. Parasitol.* (2005) 144, 218–226; Pérez-Morga, D. et al. *Science*. (2005) 309, 469–472; Thomson, R. & Finkelstein, A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* (2015) 112, 2894–2899).

[0003] Varias subespecies de *Trypanosoma brucei* (*T.b. rhodesiense* y *T.b. gambiense*) desarrollaron mecanismos de resistencia a la destrucción dependiente de APOL1 (Pays, E. et al. *Nat. Rev. Microbiol.* (2014) 12, 575–584). La selección positiva dio como resultado variantes de APOL1, G1 (S342G, I384M) y G2 (N388Δ, Y389Δ), capaces de interferir en estos mecanismos de resistencia (Genovese, G. et al. *Science.* (2010) 329, 841–845). Sin embargo, los individuos con cualquier combinación binaria de estas variantes (G1/G1, G2/G2 o G1/G2) tienen un mayor riesgo de desarrollar una variedad de enfermedades renales crónicas, incluida glomeruloesclerosis focal y segmentaria (FSGS), enfermedad renal atribuida a la hipertensión, nefropatía asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (HIVAN) (Genovese, G. et al. *Science.* (2010) 329, 841–845; Tzur, S. et al. *Hum. Genet.* (2010) 128, 345-350; Kopp, J. B. et al. *J. Am. Soc. Nephrol.* (2011) 22, 2129–2137), nefropatía de células falciformes (Ashley-Koch, A. E. et al. *Br. J. Haematol.* (2011) 155, 386–394), nefritis lúpica (Freedman, B. I. et al. *Arthritis Rheumatol.* (2014) 66, 390–396), y una mayor tasa en la disminución de la Glomerular Filtration Rate (GFR) en la enfermedad renal diabética (Parsa, A. et al. *N. Engl. J. Med.* (2013) 369, 2183–2196). El genotipo de alto riesgo APOL1 también se ha asociado con la nefropatía asociada a COVID-19 y otras nefropatías virales (Shetty, A. et al. *J. Am. Soc. Nephrol.* (2021) 32, 33–40; Chang, J. H. et al. *Am. J. Kidney Dis.* (2019) 73, 134–139). Además, se ha observado una

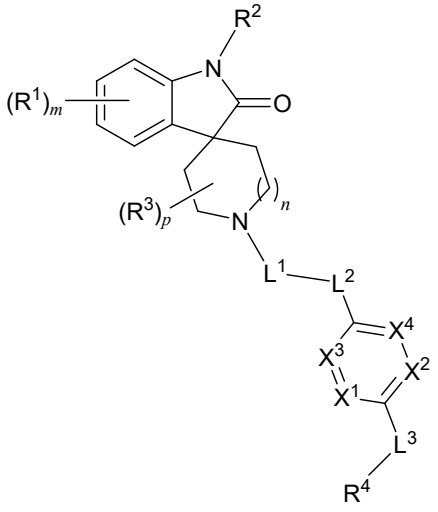
disminución de la supervivencia del aloinjerto renal después de trasplantes de riñón de donantes fallecidos de donantes con genotipo APOL1 de alto riesgo (Freedman, B. I. et al. *Transplantation.* (2016) 100, 194–202). Además, tener dos alelos de riesgo APOL1 aumenta el riesgo de preeclampsia (Reidy, K. J. et al. *Am. J. Hum. Genet.* (2018) 103, 367–376) y sepsis (Chaudhary, N. S. et al. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* (2019) 14, 1733–1740). No existen terapias aprobadas para la nefropatía asociada a APOL1, y los pacientes son tratados según el tratamiento de referencia para su forma subyacente de enfermedad renal crónica. Esto todavía presenta una clara necesidad de terapias dirigidas a personas con el genotipo APOL1 de alto riesgo.

[0004] Numerosos estudios han demostrado que las variantes de riesgo de APOL1 son tóxicas cuando se sobreexpresan en células humanas (Wan, G. et al. *J. Biol. Chem.* (2008) 283, 21540–21549; Lan, X. et al. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* (2014) 307, F326–F336; Olabisi, O. A. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* (2016) 113, 830–837; Ma, L. et al. *J. Am. Soc. Nephrol.* (2017) 28, 1093–1105; Lannon, H. et al. *Kidney Int.* (2019) 96, 1303–1307). Hallazgos recientes sugieren que esta toxicidad está asociada con la función de los poros de APOL1 (Giovinazzo, J. A. et al. *eLife.* (2020) 9, e51185). Por tanto, existe la necesidad de desarrollar compuestos adecuados para inhibir la actividad de APOL1 y métodos para inhibir la actividad de APOL1 usando dichos compuestos.

BREVE COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

[0005] Esta divulgación describe compuestos y composiciones que pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por APOL1, incluyendo una variedad de enfermedades renales crónicas tales como FSGS, enfermedad renal atribuida a hipertensión, HIVAN, nefropatía de células falciformes, nefritis lúpica, enfermedad renal diabética, nefropatía viral, nefropatía asociada a COVID-19 y nefropatía asociada a APOL1. Los compuestos y composiciones pueden tratar otros trastornos mediados por APOL1 como la preeclampsia y la sepsis. Además, para los individuos con el genotipo APOL1 de alto riesgo, los compuestos divulgados pueden prevenir la aparición de enfermedad renal no diabética y/o retrasar la evolución de cualquier forma de enfermedad renal crónica. La materia química divulgada también puede prevenir y/o retrasar la pérdida progresiva del aloinjerto renal en pacientes que han recibido un trasplante de riñón de un donante de genotipo APOL1 de alto riesgo.

[0006] En un aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (II):



(II),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

m es un número entero de 0 a 4;

n es un número entero de 0 a 2;

p es un número entero de 0 a 10;

R^1, si está presente, en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, -CN, alcoxi C_{1-6}y alquilo C_{1-6}, en donde

el alcoxi C_{1-6} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, y

el alquilo C_{1-6} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

R^2 es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo de 3-15 miembros, en donde

el alquilo C_{1-6} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más deuterio, halo, -OH, $-NH_2$ o alcoxi C_{1-6}, y

el cicloalquilo C_{3-10} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH;

R^3, si está presente, es alquilo C_{1-6};

L^1 es alquileno C_{1-6}, en donde

el alquileno C_{1-6} de L^1 está opcionalmente sustituido con uno o más deuterio o alquilo C_{1-6}, y en donde

el alquilo C_{1-6} está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más -OH o alcoxi C_{1-6};

L^2 es O o N(R^x), en donde R^x es H o alquilo C_{1-6}; y

cualquiera de

(1) L^3 está ausente o es O, cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 3-10 miembros, o alquileno C_{1-6}, en donde

el cicloalquilo C_{3-10} de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más –OH o alquilo C_{1-6},

el alquileno C_{1-6} de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más –OH o alquilo C_{1-6}, en donde

el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, y

el heterociclilo de 3-10 miembros de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más –OH o alquilo C_{1-6};

X^1 y X^2 son cada uno independientemente N o C(R^5); y

R^4 es:

(i) $-S(O)_2-R^a$;

(ii) heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6};

(iii) $-N(R^d)_2$, en donde R^d es independientemente en cada aparición H, alquilo C_{1-6}, o $-S(O)_2-R^a$, en donde el alquilo C_{1-6} de R^d está opcionalmente sustituido con uno o más -OH,

(iv) $-NS(O)-(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más –OH,

(v) $-C(O)-N(R^e)_2$ en donde R^e es independientemente en cada aparición H, alquilo C_{1-6} o heterociclo de 3-10 miembros, en donde

el heterociclo de 3-10 miembros de R^e está opcionalmente sustituido con uno o más oxo, o ambos R^e junto con el N al que están unidos se toman juntos para formar un heterociclilo de 3-10 miembros, en donde

el heterociclilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más halo, oxo, -OH, NH_2, $-NH-S(O)_2-R^a$, o $-S(O)_2-R^a$,

(vi) heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}, -OH, oxo o $-S(O)_2R^a$,

(vii) $-S(O)-N(\text{alquilo } C_{1-6})-(\text{alquilo } C_{1-6})$,

(viii) -CN,

(ix) $-(CH_2)_qOH$, en donde *q* es un número entero de 0-6,

(x) $-C(O)-\text{alquilo } C_{1-6}$, o

(xi) $-P(O)(\text{alquilo } C_{1-6})_2$;

o

(2) L^3 está ausente; y

uno de X^1 y X^2 es N o $C(R^5)$; y

el otro de X^1 y X^2 es N o C que se toma junto con R^4, y los átomos a los que están unidos, para formar un heterociclilo de 5-10 miembros o un heteroarilo de 5-20 miembros, en donde

el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde

R^b, independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en -OH, halo, oxo, alquilo C_{1-6}, $-C(O)-\text{alquilo } C_{1-6}$, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-C(O)-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, $-S(O)_2-R^a$, cicloalquilo C_{3-10} y heterociclilo de 3-10 miembros, en donde

el alquilo C_{1-6} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, OH, $-S(O)_2-\text{alquilo } C_{1-6}$, o cicloalquilo C_{3-10}, y en donde

el cicloalquilo C_{3-10} del alquilo C_{1-6} de R^b está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6} u -OH y

el cicloalquilo C_{3-10} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, cicloalquilo C_{3-10}, o alquilo C_{1-6}, y en donde

el alquilo C_{1-6} del cicloalquilo C_{3-10} de R^b está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más -OH, deuterio o halo, y

el heteroarilo de 5-20 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^c, en donde

R^c, independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-6}, -C(O)-alquilo C_{1-6}, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)-N(alquilo C_{1-6})$_2$, -$S(O)_2$-R^a, cicloalquilo C_{3-10} y heterociclilo de 3-10 miembros, en donde

el alquilo C_{1-6} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -$S(O)_2$-alquilo C_{1-6},

el cicloalquilo C_{3-10} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -OH o alquilo C_{1-6}, y

el heterociclilo de 3-10 miembros de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -OH o alquilo C_{1-6}, y en donde

el alquilo C_{1-6} del heterociclilo de 3-10 miembros de R^c está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más -OH;

R^a es, independientemente en cada aparición:

(i) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, -$S(O)_2$-alquilo C_{1-6}o -N(alquilo C_{1-6})-C(O)-alquilo C_{1-6},

(ii) cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno o más -OH, -$C(O)_2$-alquilo C_{1-6}, -C(O)-NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)-N(alquilo C_{1-6})$_2$, o –C(O)-heterociclilo C_{3-10}, o alquilo C_{1-6}, en donde

el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más -OH,

(iii) heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}, o

(iv) NH(alquilo C_{1-6});

R^5 es, independientemente en cada aparición, H, halo, -CN, heterociclilo de 3-10 miembros, alquilo C_{1-6}, o alcoxi C_{1-6}, en donde

el alquilo C_{1-6} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo u -OH, y

el alcoxi C_{1-6} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

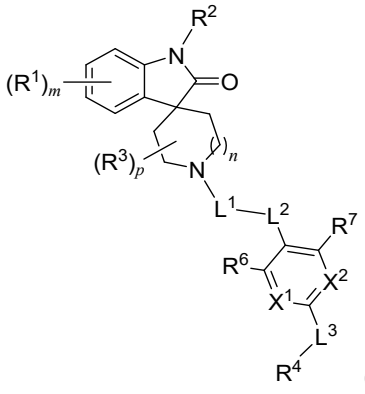
X^3 es N o C(R^6);

X^4 es N o C(R^7);

y

R^6 y R^7 son cada uno independientemente H o halo.

[0007] En un aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (I'):



(I'),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

m es un número entero de 0 a 4;

n es un número entero de 0 a 2;

p es un número entero de 0 a 10;

R^1, si está presente, en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, -CN, alcoxi C_{1-6}, o alquilo C_{1-6}, en donde

el alcoxi C_{1-6} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, y

el alquilo C_{1-6} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

R^2 es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo de 3-15 miembros, en donde

el alquilo C_{1-6} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, $-NH_2$ o alcoxi C_{1-6}, y

el cicloalquilo C_{3-10} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH;

R^3, si está presente, es alquilo C_{1-6};

L^1 es alquileno C_{1-6}, en donde el alquileno C_{1-6} de L^1 está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}, y en donde el alquilo C_{1-6} está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más -OH o alcoxi C_{1-6};

L^2 es O o $N(R^x)$, en donde R^x es H o alquilo C_{1-6}; y

cualquiera de

(1) L^3 está ausente o es O, cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 3-10 miembros, o alquileno C_{1-6}, en donde el cicloalquilo C_{3-10} está opcionalmente sustituido con uno o más -OH o alquilo C_{1-6},

el alquileno C_{1-6} de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH o alquilo C_{1-6}, y

el heterociclilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más –OH;

X^1 y X^2 son cada uno independientemente N o $C(R^5)$; y

R^4 es:

(i) $-S(O)_2-R^a$;

(ii) heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6};

(iii) $-N(R^d)_2$, en donde R^d es independientemente en cada aparición H, alquilo C_{1-6}, o $-S(O)_2-R^a$, en donde el alquilo C_{1-6} de R^d está opcionalmente sustituido con uno o más -OH,

(iv) -NS(O)-(alquilo $C_{1-6})_2$, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más -OH,

(v) $-C(O)-N(R^e)_2$ en donde R^e es independientemente en cada aparición H, alquilo C_{1-6}, o heterociclo de 3-10 miembros, en donde el heterociclo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más oxo, o ambos R^e junto con el N al que están unidos se toman juntos para formar un heterociclilo de 3-10 miembros, en donde el heterociclilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más halo, oxo, - OH, NH_2, $-NH-S(O)_2-R^a$, o $-S(O)_2-R^a$,

(vi) heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}, -OH, oxo, o $-S(O)_2R^a$,

(vii) -S(O)-N(alquilo C_{1-6})-(alquilo C_{1-6}),

(viii) -CN,

(ix) $-(CH_2)_qOH$, en donde *q* es un número entero de 0-6,

(x) -C(O)-alquilo C_{1-6}, o

(xi) $-P(O)(\text{alquilo } C_{1-6})_2$;

o

(2) L^3 está ausente; y

uno de X^1 y X^2 es N o $C(R^5)$; y

el otro de X^1 y X^2 es N o C que se toma junto con R^4 y los átomos a los que están unidos para formar un heterociclilo de 5-10 miembros o un heteroarilo de 5-20 miembros, en donde

el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde R^b, independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en halo, oxo, alquilo C_{1-6}, -C(O)-alquilo C_{1-6}, $-C(O)-NH_2$, -C(O)-NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)-N(alquilo $C_{1-6})_2$, $-S(O)_2-R^a$, cicloalquilo C_{3-10}, y heterociclilo de 3-10 miembros, en donde

el alquilo C_{1-6} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, OH, $-S(O)_2$-alquilo C_{1-6}, o cicloalquilo C_{3-10}, y

en donde el cicloalquilo C_{3-10} del alquilo C_{1-6} de R^b está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6} u -OH y

el cicloalquilo C_{3-10} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, cicloalquilo C_{3-10}, o alquilo C_{1-6}, y

en donde el alquilo C_{1-6} del cicloalquilo C_{3-10} de R^b está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más –OH, y

el heteroarilo de 5-20 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^c, en donde R^c, independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-6}, -C(O)-alquilo C_{1-6}, $-C(O)-NH_2$, -C(O)-NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)-N(alquilo $C_{1-6})_2$, $-S(O)_2-R^a$, cicloalquilo C_{3-10}, y heterociclilo de 3-10 miembros, en donde

el alquilo C_{1-6} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más $-S(O)_2$-alquilo C_{1-6},

el cicloalquilo C_{3-10} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más –OH o alquilo C_{1-6},

y el heterociclilo de 3-10 miembros de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -OH o alquilo C_{1-6}, y en donde el alquilo C_{1-6} del heterociclilo de 3-10 miembros de R^c está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más -OH;

R^a es, independientemente en cada aparición:

(i) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, $-S(O)_2$-alquilo C_{1-6}o -N(alquilo C_{1-6})-C(O)-alquilo C_{1-6},

(ii) cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno o más -OH, $-C(O)_2$-alquilo C_{1-6}, -C(O)-NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)-N(alquilo $C_{1-6})_2$, o –C(O)-heterociclilo C_{3-10}, o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está

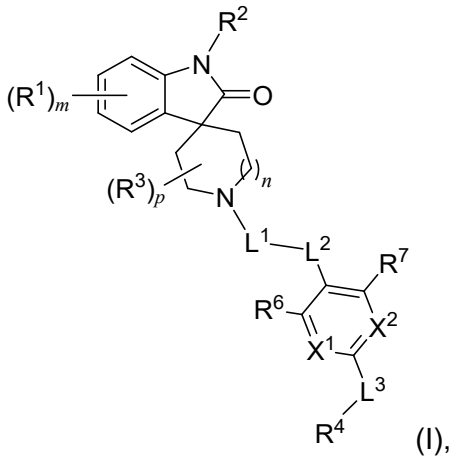
opcionalmente sustituido con uno o más -OH, o

(iii) heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6};

R^5 es, independientemente en cada aparición, H, halo, -CN, heterociclilo de 3-10 miembros, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, u -OH y en donde el alcoxi C_{1-6} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo; y

R^6 y R^7 son cada uno independientemente H o halo.

[0008] En un aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

m es un número entero de 0 a 4;

n es un número entero de 0 a 2;

p es un número entero de 0 a 10;

R^1, si está presente, en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, -CN, alcoxi C_{1-6} o alquilo -C_{1-6}, en donde

el alcoxi C_{1-6} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, y

el alquilo C_{1-6} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

R^2 es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo de 3-15 miembros, en donde

el alquilo C_{1-6} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, -NH_2 o alcoxi C_{1-6}, y

el cicloalquilo C_{3-10} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH;

R^3, si está presente, es alquilo C_{1-6};

L^1 es alquileno C_{1-6}, en donde el alquileno C_{1-6} de L^1 está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}, y en donde el alquilo C_{1-6} está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más -OH o alcoxi C_{1-6};

L^2 es O o N(R^x), en donde R^x es H o alquilo C_{1-6}; y

cualquiera de

(1) L^3 está ausente o es O, cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 3-10 miembros, o alquileno C_{1-6}, en donde el alquileno C_{1-6} de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}, y

el heterociclilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más –OH;

X^1 y X^2 son cada uno independientemente N o $C(R^5)$; y

R^4 es:

(i) $-S(O)_2-R^a$,

(ii) heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6},

(iii) $-N(R^d)_2$, en donde R^d es independientemente en cada aparición H, alquilo C_{1-6}, o $-S(O)_2-R^a$, en donde el alquilo C_{1-6} de R^d está opcionalmente sustituido con uno o más –OH,

(iv) $-NS(O)-(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, en donde el alquilo C_{1-6} de R^d está opcionalmente sustituido con uno o más –OH,

(v) $-C(O)-N(R^e)_2$ en donde R^e es independientemente en cada aparición H, alquilo C_{1-6}, o heterociclo de 3-10 miembros, en donde el heterociclo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más oxo, o ambos R^e junto con el N al que están unidos se toman juntos para formar un heterociclilo de 3-10 miembros, en donde el heterociclilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más halo, oxo, - OH, NH_2, $NH-S(O)_2-R^a$, o $-S(O)_2-R^a$,

(vi) heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6} u oxo,

(vii) $-S(O)-N(\text{alquilo } C_{1-6})-(\text{alquilo } C_{1-6})$, o

(viii) –CN;

o

(2) L^3 está ausente; y

uno de X^1 y X^2 es N o $C(R^5)$; y

el otro de X^1 y X^2 es N o C que se toma junto con R^4, y los átomos a los que están unidos, para formar un heterociclilo de 5-10 miembros o un heteroarilo de 5-20 miembros, en donde

el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde R^b, independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en halo, oxo, alquilo C_{1-6}, $-C(O)-$alquilo C_{1-6}, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-C(O)-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, $-S(O)_2-R^a$, cicloalquilo C_{3-10}, y heterociclilo de 3-10 miembros, en donde

el alquilo C_{1-6} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más halo, OH, o $-S(O)_2-$alquilo C_{1-6}, y

el cicloalquilo C_{3-10} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, y

el heteroarilo de 5-20 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^c, en donde R^c, independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-6}, $-C(O)-$alquilo C_{1-6}, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-C(O)-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, $-S(O)_2-R^a$, cicloalquilo C_{3-10}, y heterociclilo de 3-10 miembros, en donde

el alquilo C_{1-6} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más $-S(O)_2-$alquilo C_{1-6}, y

el cicloalquilo C_{3-10} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -OH;

R^a es, independientemente en cada aparición:

(i) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, -$S(O)_2$-alquilo C_{1-6}o -N(alquilo C_{1-6})-C(O)-alquilo C_{1-6}, o

(ii) cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno o más -OH, -$C(O)_2$-alquilo C_{1-6}, -C(O)-NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)-N(alquilo C_{1-6})$_2$, –C(O)-heterociclilo C_{3-10}, o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, o

(iii) heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6};

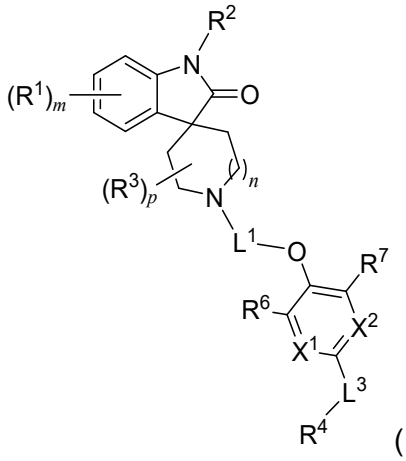
R^5 es, independientemente en cada aparición, H, halo, -CN, heterociclilo de 3-10 miembros, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo u -OH, y en donde el alcoxi C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halo; y

R^6 y R^7 son cada uno independientemente H o halo.

[0009] Cualquier modalidad proporcionada en este documento de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este, también son modalidades de un compuesto de fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0010] Cualquier modalidad proporcionada en este documento de un compuesto de fórmula (I) o (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este, también son modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0011] En un aspecto, en este documento se proporciona un compuesto de fórmula (I-A):

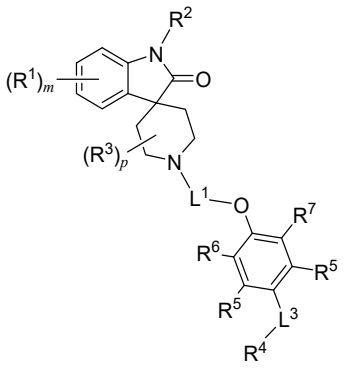


(I-A),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde: *n* es 1 o 2; y en donde *m*, *p*, R^1, R^2, R^3, L^1, L^3, R^4, X^1, X^2, R^6, y R^7 son como se definen en otra parte de este documento. En otra variación, *m*, *p*, R^1, R^2, R^3, L^1, L^3, R^4, X^1, X^2, R^6, y R^7 de fórmula (I-A) son como se definen para un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de

esta.

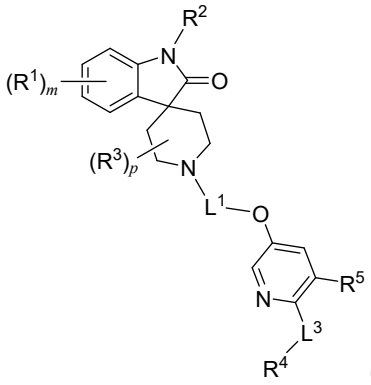
[0012] En un aspecto, en este documento se proporciona un compuesto de fórmula (I-B):



(I-B),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde: *m*, *p*, R^1, R^2, R^3, L^1, L^3, R^4, R^5, R^6, y R^7 son como se definen en otra parte de este documento. En otra variación, *m*, *p*, R^1, R^2, R^3, L^1, L^3, R^4, R^5, R^6, y R^7 de fórmula (I-B) son como se definen para un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de esta.

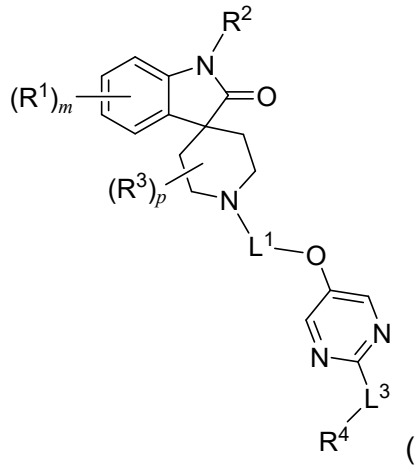
[0013] En un aspecto, en este documento se proporciona un compuesto de fórmula (I-C):



(I-C),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m*, *p*, R^1, R^2, R^3, L^1, L^3, R^4, y R^5 son como se definen en otra parte de este documento. En otra variación, *m*, *p*, R^1, R^2, R^3, L^1, L^3, R^4, y R^5 de fórmula (I-C) son como se definen para un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de esta.

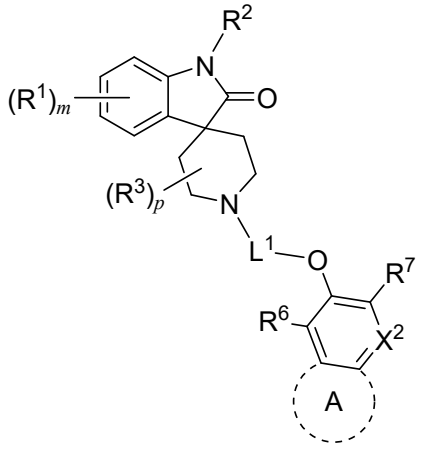
[0014] En un aspecto, en este documento se proporciona un compuesto de fórmula (I-D):



(I-D),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m*, *p*, R^1, R^2, R^3, L^1, L^3, y R^4 son como se definen en otra parte de este documento. En otra variación, *m*, *p*, R^1, R^2, R^3, L^1, L^3, y R^4 de fórmula (I-D) son como se definen para un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de esta.

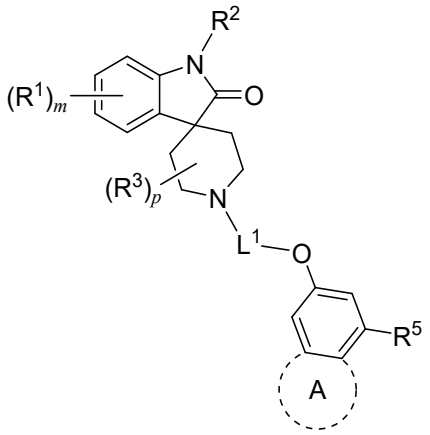
[0015] En un aspecto, en este documento se proporciona un compuesto de fórmula (I-E):



(I-E),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m*, *p*, R^1, R^2, R^3, L^1, X^2, R^6, R^7, y el anillo A son como se definen en otra parte de este documento. En otra variación, *m*, *p*, R^1, R^2, R^3, L^1, X^2, R^6, R^7, y el anillo A de fórmula (I-E) son como se definen para un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de esta.

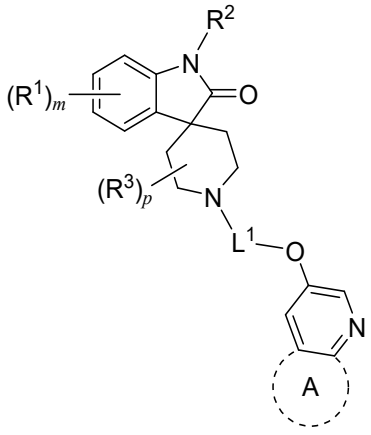
[0016] En un aspecto, en este documento se proporciona un compuesto de fórmula (I-F):



(I-F),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m*, *p*, R^1, R^2, R^3, L^1, R^5, y el anillo A son como se definen en otra parte de este documento. En otra variación, *m*, *p*, R^1, R^2, R^3, L^1, R^5, y el anillo A de fórmula (I-F) son como se definen para un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de esta.

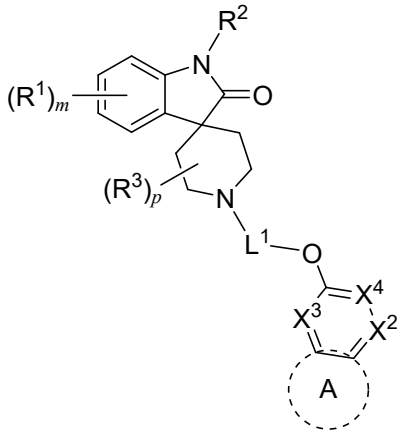
[0017] En un aspecto, en este documento se proporciona un compuesto de fórmula (I-G):



(I-G),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m*, *p*, R^1, R^2, R^3, L^1, y el anillo A son como se definen en otra parte de este documento. En otra variación, *m*, *p*, R^1, R^2, R^3, L^1, y el anillo A de fórmula (I-G) son como se definen para un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de esta.

[0018] En un aspecto, en este documento se proporciona un compuesto de fórmula (II-A):



(II-A),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m*, *p*, R^1, R^2, R^3, L^1, X^2, X^3, X^4, y el anillo A son como se definen en otra parte de este documento.

[0019] En un aspecto, se proporciona en este documento una composición farmacéutica, que comprende (i) un compuesto de fórmula (I), o cualquier modalidad o variación de este, tal como un compuesto de fórmula (I), (I-A) (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), o (I-G), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, y (ii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otra variación, se proporciona en este documento una composición farmacéutica, que comprende (i) un compuesto de fórmula (I'), o cualquier modalidad o variación de este, tal como un compuesto de fórmula (I), (I-A) (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), o (I-G), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, y (ii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otra variación, se proporciona en este documento una composición farmacéutica, que comprende (i) un compuesto de fórmula (II), o cualquier modalidad o variación de este, tal como un compuesto de fórmula (I), (I'), (I-A) (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), o (II-A), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, y (ii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0020] En un aspecto, se proporciona en este documento un método para modular APOL1 en una célula, que comprende exponer la célula a una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o cualquier modalidad o variación de este, tal como un compuesto de fórmula (I), (I-A) (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), o (I-G), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de fórmula (I), o cualquier modalidad o variación de este, tal como un compuesto de fórmula (I), (I-A) (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), o (I-G), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otra variación, se proporciona en este documento un método para modular APOL1 en una célula, que comprende exponer la célula a una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I'), o cualquier

modalidad o variación de este, tal como un compuesto de fórmula (I), (I-A) (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), o (I-G), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de fórmula (I'), o cualquier modalidad o variación de este, tal como un compuesto de fórmula (I), (I-A) (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), o (I-G), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otra variación, se proporciona en este documento un método para modular APOL1 en una célula, que comprende exponer la célula a una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (II), o cualquier modalidad o variación de este, tal como un compuesto de fórmula (I), (I'), (I-A) (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), o (II-A), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de fórmula (II), o cualquier modalidad o variación de este, tal como un compuesto de fórmula (I), (II), (I-A) (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), o (II-A), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0021] En un aspecto, se proporciona en este documento un método para inhibir APOL1 en una célula, que comprende exponer la célula a una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o cualquier modalidad o variación de este, tal como un compuesto de fórmula (I), (I-A) (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), o (I-G), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de fórmula (I), o cualquier modalidad o variación de este, tal como un compuesto de fórmula (I), (I-A) (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), o (I-G), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otra variación, se proporciona en este documento un método para inhibir APOL1 en una célula, que comprende exponer la célula a una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I'), o cualquier modalidad o variación de este, tal como un compuesto de fórmula (I), (I-A) (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), o (I-G), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de fórmula (I'), o cualquier modalidad o variación de este, tal como un compuesto de fórmula (I), (I-A) (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), o (I-G), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otra variación, se proporciona en este documento un método para inhibir APOL1 en una célula, que comprende exponer la célula a una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (II), o cualquier modalidad o variación de este, tal como un compuesto de fórmula (I), (I'), (I-A) (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), o (II-A), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de fórmula (II), o cualquier modalidad o variación de este, tal como un compuesto de fórmula (I), (I'), (I-A) (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), o (II-A),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0022] En un aspecto, se proporciona en este documento un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección mediada por APOL1 en un individuo que lo necesite, que comprende administrarle al individuo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o cualquier modalidad o variación de este, tal como un compuesto de fórmula (I), (I-A) (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), o (I-G), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de fórmula (I), o cualquier modalidad o variación de este, tal como un compuesto de fórmula (I), (I-A) (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), o (I-G), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otra variación, se proporciona en este documento un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección mediada por APOL1 en un individuo que lo necesite, que comprende administrarle al individuo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I'), o cualquier modalidad o variación de este, tal como un compuesto de fórmula (I), (I-A) (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), o (I-G), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de fórmula (I'), o cualquier modalidad o variación de este, tal como un compuesto de fórmula (I), (I-A) (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), o (I-G), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otra variación, se proporciona en este documento un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección mediada por APOL1 en un individuo que lo necesite, que comprende administrarle al individuo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (II), o cualquier modalidad o variación de este, tal como un compuesto de fórmula (I), (I'), (I-A) (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), o (II-A), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de fórmula (II), o cualquier modalidad o variación de este, tal como un compuesto de fórmula (I), (I'), (I-A) (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), o (II-A), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0023] En un aspecto, se proporciona en este documento un kit, que comprende (i) un compuesto de fórmula (I), o cualquier modalidad o variación de este, tal como un compuesto de fórmula (I), (I-A) (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), o (I-G), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, y (ii) instrucciones para usar en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección mediada por APOL1 en un individuo que lo necesita. En otra variación, se proporciona en este documento un kit, que comprende (i) un compuesto de fórmula (I'), o cualquier modalidad o variación de este, tal como un compuesto de fórmula (I), (I-A) (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), o (I-G), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, y (ii) instrucciones para usar en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección mediada por APOL1 en un individuo que

lo necesita. En otra variación, se proporciona en este documento un kit, que comprende (i) un compuesto de fórmula (II), o cualquier modalidad o variación de este, tal como un compuesto de (I), (I'), (I-A) (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), o (II-A), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, y (ii) instrucciones para usar en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección mediada por APOL1 en un individuo que lo necesita.

[0024] En algún aspecto, se proporciona en este documento métodos para preparar un compuesto de fórmula (I), o cualquier modalidad o variación de este, tal como un compuesto de fórmula (I), (I-A) (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), o (I-G), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores. En otra variación, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (I'), o cualquier modalidad o variación de este, tal como un compuesto de fórmula (I), (I-A) (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), o (I-G), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores. En otra variación, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (I'), o cualquier modalidad o variación de este, tal como un compuesto de fórmula de (I), (I'), (I-A) (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), o (II-A), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

[0025] A menos que se indique claramente lo contrario, los términos "un", "una", y similares, hacen referencia a uno o más.

[0026] Tal como se usa en este documento, "aproximadamente" un parámetro o valor incluye y describe ese parámetro o valor per se. Por ejemplo, “aproximadamente X” incluye y describe X per se.

[0027] "Individuo" se refiere a mamíferos e incluye mamíferos humanos y no humanos. Ejemplos de individuos incluyen, entre otros, algunos primates y humanos. En algunas modalidades, individuo hace referencia a un ser humano.

[0028] Tal como se usa en este documento, un individuo "en riesgo" es un individuo que está en riesgo de desarrollar una enfermedad o afección. Un individuo "en riesgo" puede o no tener una enfermedad o afección detectable, y puede o no haber mostrado una enfermedad detectable antes de los métodos de tratamiento descritos en este documento. "En riesgo" indica que un individuo tiene uno o más factores de riesgo, que son parámetros medibles que se correlacionan con el desarrollo de una enfermedad o afección, como se conoce en la técnica. Un individuo que tiene uno o más de estos factores de riesgo tiene una mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad o afección que un individuo sin estos factores de riesgo.

[0029] "Tratamiento" o "tratar" es una estrategia para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluidos los resultados clínicos. Los resultados beneficiosos o deseados pueden incluir uno o más de los siguientes: disminuir uno o más síntomas resultantes de la enfermedad o afección; disminuir el alcance de la enfermedad o afección; ralentizar o detener el desarrollo de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o afección (por ejemplo, estabilizar la enfermedad o afección, prevenir o retrasar el

empeoramiento o evolución de la enfermedad o afección); y aliviar la enfermedad, tal como provocando la regresión de los síntomas clínicos (por ejemplo, mejorando el estado de la enfermedad, potenciando el efecto de otro medicamento, retrasando la evolución de la enfermedad, aumentando la calidad de vida y/o prolongando la supervivencia).

[0030] Como se usa en este documento, "retrasar" el desarrollo de una enfermedad o afección significa diferir, obstaculizar, ralentizar, retardar, estabilizar, y/o posponer el desarrollo de la enfermedad o afección. Este retraso puede ser de duración variable, dependiendo de los antecedentes de la enfermedad y/o el individuo que está siendo tratado. Como resulta evidente para un experto en la técnica, un retraso suficiente o significativo puede, de hecho, abarcar la prevención, en el sentido de que el individuo no desarrolla la enfermedad o afección.

[0031] Tal como se usa en este documento, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" se refiere a dicha cantidad de un compuesto de la divulgación o una sal farmacéutica de este suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un individuo. Como se entiende en la técnica, una cantidad eficaz puede estar en una o más dosis, por ejemplo, puede ser necesaria una dosis única o múltiples dosis para lograr el criterio de evaluación del tratamiento deseado. Se puede considerar una cantidad eficaz en el contexto de la administración de uno o más agentes terapéuticos, y se puede considerar que un solo agente se proporciona en una cantidad eficaz si, junto con uno o más agentes, se puede lograr o se logra un resultado deseable o beneficioso.

[0032] Tal como se usa en este documento, "forma farmacéutica unitaria" hace referencia a unidades físicamente distintas, adecuadas como dosis unitarias, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de ingrediente activo, o compuesto, que puede estar en un portador farmacéuticamente aceptable.

[0033] Tal como se usa en este documento, por "farmacéuticamente aceptable" se entiende un material que no es indeseable biológicamente o desde otro punto de vista, por ejemplo, el material puede incorporarse a una composición farmacéutica administrada a un individuo sin causar ningún efecto biológico indeseable significativo.

[0034] El término "alquilo", como se usa en este documento, se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada ramificada o no ramificada. Tal como se usa en este documento, alquilo tiene 1-20 carbonos (*es decir*, alquilo C_{1-20}), 1-16 carbonos (*es decir*, alquilo C_{1-16}), 1-12 carbonos (*es decir*, alquilo C_{1-12}), 1-10 carbonos (*es decir*, alquilo C_{1-10}), 1-8 carbonos (*es decir*, alquilo C_{1-8}), 1-6 carbonos (*es decir*, alquilo C_{1-6}), 1-4 carbonos (*es decir*, alquilo C_{1-4}), o 1-3 carbonos (*es decir*, alquilo C_{1-3}). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, entre otros, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo y 3-metilpentilo. Cuando un residuo alquilo con una cantidad específica de carbonos se nombra por su nombre químico o fórmula molecular, se pueden abarcar todos los isómeros de posición con esa cantidad de átomos de carbono, por ejemplo, "butilo" incluye n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo; y "propilo" incluye n-propilo e isopropilo. Se pueden utilizar ciertos nombres

alternativos comúnmente utilizados y serán entendidos por expertos en la técnica. Por ejemplo, un grupo divalente, tal como un grupo “alquilo” divalente, puede denominarse “alquileno”.

[0035] Tal como se usa en este documento, el término "alcoxi" se refiere a un resto -O-alquilo. Ejemplos de grupos alcoxi incluyen, entre otros, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*propoxi, *n*-butoxi, *terc*-butoxi, *sec*-butoxi, *n*-pentoxi, *n*-hexoxi, y 1,2-dimetilbutoxi.

[0036] El término "arilo", como se usa en este documento, se refiere a un resto de anillo carbocíclico completamente insaturado. El término "arilo" abarca restos de anillos fusionados monocíclicos y policíclicos. Como se usa en este documento, arilo abarca restos de anillo que comprenden, por ejemplo, 6 a 20 átomos de carbono anulares (*es decir*, arilo C_{6-20}), 6 a 16 átomos de carbono anulares (*es decir*, arilo C_{6-16}), 6 a 12 átomos de carbono anulares (*es decir*, arilo C_{6-12}), o 6 a 10 átomos de carbono anulares (*es decir*, arilo C_{6-10}). Ejemplos de restos arilo incluyen, entre otros, fenilo, naftilo, fluorenilo y antrilo.

[0037] Tal como se usa en este documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un resto de anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado. El término "cicloalquilo" abarca restos de anillo monocíclicos y policíclicos, en donde los restos policíclicos pueden estar fusionados, ramificados o ser espiro. Cicloalquilo incluye grupos cicloalquenilo, en donde el resto de anillo comprende al menos un doble enlace anular. Cicloalquilo incluye cualquier resto de anillo carbocíclico policíclico que comprende al menos un anillo no aromático, independientemente del punto de unión al resto de la molécula. Tal como se usa en este documento, cicloalquilo incluye anillos que comprenden, por ejemplo, 3 a 20 átomos de carbono anulares (*es decir*, un cicloalquilo C_{3-20}), 3 a 16 átomos de carbono anulares (*es decir*, un cicloalquilo C_{3-16}), 3 a 12 átomos de carbono anulares (*es decir*, un cicloalquilo C_{3-12}), 3 a 10 átomos de carbono anulares (*es decir*, un cicloalquilo C_{3-10}), 3 a 8 átomos de carbono anulares (*es decir*, un cicloalquilo C_{3-8}), 3 a 6 átomos de carbono anulares (*es decir*, un cicloalquilo C_{3-6}), o 3 a 5 átomos de carbono anulares (*es decir*, un cicloalquilo C_{3-5}). Los restos de anillo cicloalquilo monocíclico incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los grupos policíclicos incluyen, por ejemplo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, adamantilo, norbornilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanilo, y similares. Aún más, cicloalquilo también incluye restos de anillo espiro cicloalquilo, por ejemplo, espiro[2.5]octanilo, espiro[4.5]decanilo, o espiro[5.5]undecanilo.

[0038] El término "halo", tal como se usa en este documento, se refiere a átomos que ocupan el grupo VIIA de la tabla periódica e incluye flúor (flúor), cloro (cloro), bromo (bromo) y yodo (yodo).

[0039] El término "heteroarilo", tal como se usa en este documento, se refiere a un resto de anillo aromático (completamente insaturado) que comprende uno o más heteroátomos anulares seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. El término "heteroarilo" incluye tanto restos de anillos fusionados monocíclicos como policíclicos. Tal como se usa en este documento, un heteroarilo comprende, por ejemplo, 5 a 20 átomos anulares (*es decir*, un heteroarilo de 5-20 miembros), 5 a 16 átomos anulares (*es decir*, un heteroarilo de 5-16 miembros), 5 a 12 átomos anulares (*es decir*, un heteroarilo de 5-12 miembros), 5 a 10 átomos anulares (*es decir*, un heteroarilo de 5-10 miembros), 5 a 8

átomos anulares (*es decir*, un heteroarilo de 5-8 miembros), o 5 a 6 átomos anulares (*es decir*, un heteroarilo de 5-6 miembros). Cualquier resto de anillo aromático monocíclico o policíclico que comprende uno o más heteroátomos anulares se considera un heteroarilo, independientemente del punto de unión al resto de la molécula (*es decir*, el resto heteroarilo puede unirse al resto de la molécula a través de cualquier carbono anular o cualquier heteroátomo anular del resto heteroarilo). Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, entre otros, acridinilo, benzimidazolilo, benzindolilo, benzofuranilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[l,2-a]piridilo, carbazolilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolyl, indazolilo, isoindolilo, isoquinolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, 1-oxidopiridinilo, 1-oxidopirimidinilo, 1-oxidopirazinilo, 1-oxidopiridazinilo, fenazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, isoquinolinilo, triazolilo, tetrazolilo, y triazinilo. Ejemplos de anillos heteroarilo fusionados incluyen, entre otros, quinolinilo, isoquinolinilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzo[d]imidazolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo e imidazo[1,5-a]piridinilo, en donde el heteroarilo puede unirse *a través de* cualquier anillo del sistema fusionado.

[0040] Tal como se usa en este documento, el término "heterociclilo" se refiere a un resto cíclico saturado o parcialmente insaturado que abarca uno o más heteroátomos anulares seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. El término “heterociclilo” incluye tanto restos de anillos monocíclicos como policíclicos, en donde los restos de anillos policíclicos pueden estar fusionados, con puente o ser espiro. Cualquier resto de anillo monocíclico o policíclico no aromático que comprende al menos un heteroátomo anular se considera un heterociclilo independientemente del punto de unión al resto de la molécula (es decir, el resto heterociclilo puede estar unido al resto de la molécula a través de cualquier carbono anular o cualquier heteroátomo anula del resto heterociclilo). Además, se pretende que el término heterociclilo abarque cualquier resto de anillo policíclico que comprende al menos un heteroátomo anular en donde el resto de anillo policíclico comprende al menos un anillo no aromático, independientemente del punto de unión al resto de la molécula. Tal como se usa en este documento, un heterociclilo comprende, por ejemplo, 3 a 20 átomos anulares (*es decir*, un heterociclilo de 3-20 miembros), 3 a 16 átomos anulares (*es decir*, un heterociclilo de 3-16 miembros), 3 a 12 átomos anulares (*es decir*, un heterociclilo de 3-12 miembros), 3 a 10 átomos anulares (*es decir*, un heterociclilo de 3-10 miembros), 3 a 8 átomos anulares (*es decir*, un heterociclilo de 3-8 miembros), 3 a 6 átomos anulares (*es decir,*, un heterociclilo de 3-6 miembros), 3 a 5 átomos anulares (*es decir*, un heterociclilo de 3-5 miembros), 5 a 8 átomos anulares (*es decir*, un heterociclilo de 5-8 miembros), o de 5 a 6 átomos anulares (*es decir*, un heterociclilo de 5-6 miembros). Ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, por ejemplo, azetidinilo, azepinilo, benzodioxolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzopiranilo, benzodioxinilo, benzopiranonilo, benzofuranonilo, dioxolanilo, dihidropiranilo, hidropiranilo, tienil[1,3]ditianilo, decahidroisoquinolilo, furanonilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, indolinilo, indolizinilo, isoindolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo,

oxiranilo, oxetanilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, tritianilo, tetrahidroquinolinilo, tiofenilo (*es decir*, tienilo), tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Ejemplos de anillos espiro heterociclilo incluyen, entre otros, sistemas de anillos bicíclicos y tricíclicos, tales como oxabiciclo[2.2.2]octanilo, 2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonanilo, 2-oxa-6-azaspiro[3.4]octanilo, y 6-oxa-1-azaespiro[3.3]heptanilo. Ejemplos de anillos heterociclilo fusionados incluyen, entre otros, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridinilo, indolinilo e isoindolinilo, donde el heterociclilo puede estar unido a través de cualquiera de los anillos del sistema fusionado.

[0041] Tal como se usa en este documento, los términos "opcional" u "opcionalmente" significan que el evento o circunstancia que se describe posteriormente puede ocurrir o no, y que la descripción incluye casos donde ocurre el evento o circunstancia y casos donde no ocurre. En consecuencia, el término "opcionalmente sustituido" infiere que cualesquiera uno o más átomos de hidrógeno (por ejemplo, 1, 2, 1 a 5, 1 a 3, 1 a 2, etc.) en el átomo, resto o grupo designado pueden estar reemplazado o no reemplazado por un átomo o resto o grupo distinto de hidrógeno. A modo de ilustración y sin limitación, la frase “metilo opcionalmente sustituido con uno o más cloro” abarca restos $-CH_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$, y $-CCl_3$.

[0042] Se entiende que los aspectos y las modalidades descritos en este documento como "que comprenden" incluyen modalidades "que consisten en" y "que consisten esencialmente en".

[0043] Tal como se usa en este documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto dado se refiere a sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades del compuesto dado y que no son indeseables biológicamente o desde otro punto de vista. Las “sales farmacéuticamente aceptables” incluyen, por ejemplo, sales con ácidos inorgánicos y sales con un ácido orgánico. Además, si los compuestos descritos en este documento se obtienen como una sal de adición de ácido, la base libre se puede obtener basificando una solución de la sal de ácido. Por el contrario, si el producto es una base libre, se puede producir una sal de adición, particularmente una sal de adición farmacéuticamente aceptable, disolviendo la base libre en un disolvente orgánico adecuado y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con procedimientos convencionales para preparar sales de adición de ácido a partir de compuestos básicos. Tales composiciones son bien conocidas en la técnica farmacéutica. Véase, por ejemplo, *Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use*, International Union of Pure and Applied Chemistry, John Wiley & Sons (2008), que se incorpora en este documento como referencia. Los expertos en la técnica reconocerán diversas metodologías sintéticas que pueden usarse para preparar sales de adición no tóxicas farmacéuticamente aceptables. Se pueden preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Lasa sales derivadas de ácidos orgánicos incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glucónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido

metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico, ácido trifluoroacético, y similares. A su vez, se pueden preparar sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables a partir de bases inorgánicas u orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, solo a modo de ejemplo, sales de sodio, potasio, litio, aluminio, amonio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, entre otras, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias. Ejemplos específicos de aminas adecuadas incluyen, solo a modo de ejemplo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, tri(isopropil)amina, tri(n-propil)amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, piperazina, piperidina, morfolina, N-etilpiperidina, y similares.

[0044] Se pueden preparar formas isotópicamente marcadas de los compuestos representados en este documento. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas en este documento, excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa seleccionado. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos divulgados incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I, y ^{125}I, respectivamente. En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o fórmula (I'), en donde uno o más hidrógenos se reemplaza por deuterio o tritio.

[0045] Algunos de los compuestos proporcionados en este documento pueden existir como tautómeros. Los tautómeros están en equilibrio entre sí. A modo de ilustración, los compuestos que contienen amida pueden existir en equilibrio con tautómeros de imidoácido. Independientemente de que tautómero se muestra y de la naturaleza del equilibrio entre tautómeros, un experto en la técnica entiende que los compuestos de esta divulgación comprenden tautómeros tanto de amida como de imidoácido. Así, por ejemplo, se entiende que los compuestos que contienen amidas incluyen sus tautómeros de imidoácido. A su vez, se entiende que los compuestos que contienen imidoácido incluyen sus tautómeros de amida.

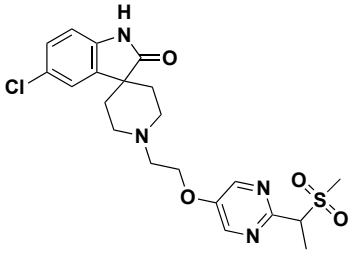
[0046] También se proporcionan en este documento profármacos de los compuestos representados en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. Los profármacos son compuestos que pueden administrarse a un individuo y liberar, *in vivo*, un compuesto representado en este documento como el compuesto farmacológico original. Se entiende que se pueden preparar profármacos modificando un grupo funcional en un compuesto farmacológico original de tal manera que la modificación se escinda *in vivo* para liberar el compuesto farmacológico original. El desarrollo de compuestos profármaco es bien conocido en la técnica farmacéutica. Véase, por ejemplo, Rautio, J., Kumpulainen, H., Heimbach, T. et al. Prodrugs: design and clinical applications. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 7, 255–270 (2008), que se incorpora a este documento mediante referencia.

[0047] Los compuestos de la presente divulgación, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden incluir un centro asimétrico y, por tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*)- o (*S*)- (o como (D)- o (L)- para aminoácidos). Se pretende que esta divulgación incluya todos estos posibles isómeros, así

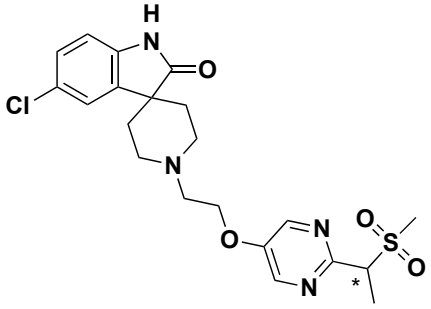
como sus formas racémicas y ópticamente puras y las mezclas de estas en cualquier proporción. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (*R*)- y (*S*)-, o (D)- y (L)- pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, o pueden resolverse usando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y/o cristalización fraccionada. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato (o del racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quiral o cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) quiral. Cuando los compuestos descritos en este documento contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, a menos que se indique lo contrario, se pretende esta divulgación incluya tanto los isómeros geométricos E como los Z. Asimismo, cis- y trans- se usan en su sentido convencional para describir relaciones espaciales relativas.

[0048] Un “estereoisómero” se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces, pero que tienen estructuras tridimensionales diferentes, que no son intercambiables. Esta divulgación contempla varios estereoisómeros, o mezclas de estos, e incluye "enantiómeros", que se refiere a dos estereoisómeros cuyas estructuras son imágenes especulares no superponibles entre sí. Los “diastereómeros” son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí.

[0049] Cuando existen formas enantioméricas y/o diastereoméricas de una estructura dada, los enlaces planos indican que todas las formas estereoisoméricas de la estructura representada pueden estar presentes, por ejemplo,

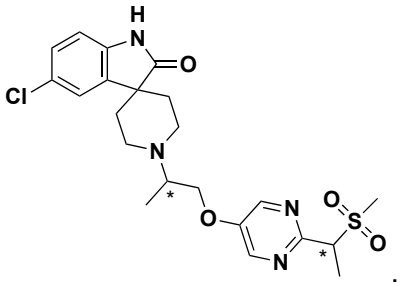


[0050] Cuando existen formas enantioméricas de una estructura dada, los enlaces planos y la presencia de un símbolo "*" indican que la composición está formada por al menos 90%, en peso, de un solo isómero con una estereoquímica absoluta desconocida, por ejemplo,

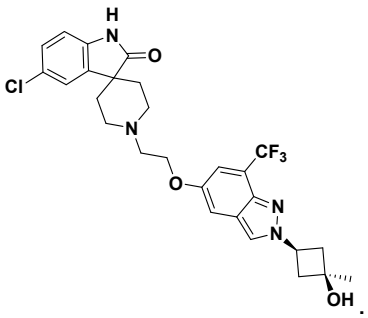


[0051] Cuando existen formas enantioméricas y/o diasteroméricas de una estructura dada con dos o más estereocentros, los enlaces planos y la presencia de dos o más símbolos "*" indican que la composición está

formada por al menos 90%, en peso, de un solo enantiómero o diasterómero con una estereoquímica absoluta desconocida, por ejemplo,



[0052] Cuando existen formas enantioméricas y/o diasteroméricas de una estructura dada, la composición está formada por al menos 90%, en peso, de un solo enantiómero o diasterómero con una estereoquímica absoluta o relativa conocida, por ejemplo,



[0053] Las abreviaturas usadas son las convencionales en la técnica y están en concordancia con la tabla periódica de los elementos, versión CAS, *Handbook of Chemistry and Physics,* 75.° edición, incorporada en este documento como referencia en su totalidad. Los ejemplos siguientes pretenden ser solo ilustrativos y no limitativos de ninguna manera.

°C	grados Celsius
µL	microlitro
µW	microonda
$[M+XX]^+$	masa observada
AC_{50}	concentración media de actividad máxima
Ac_2O	anhídrido acético
AIBN	azobisisobutironitrilo
app	aparente (NMR)
br	amplio (NMR)
$BH_3 \cdot THF$	complejo borano-tetrahidrofurano
BBr_3	tribromuro de boro
BnCl	cloruro de bencilo
$B(Pin)_2$	bis(pinacolato)diboro
Calc'd	calculado
Cbz-Cl	cloroformiato de bencilo
CCl_4	tetracloruro de carbono
CDI	carbonildiimidazol
$CHCl_3$	cloroformo
CO_2	dióxido de carbono
Cs_2CO_3	carbonato de cesio
CuI	yoduro de cobre
d	deuterado (disolventes de NMR)
d	doblete (NMR)
dd	doblete de dobletes (NMR)
DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre
DMA	*N,N*-dimetilacetamida
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIEA	*N,N*-diisopropiletilamina
DME	dimetoxietano
DMEDA	*N,N*-dimetiletilendiamina
DMA	dimetilacetamida

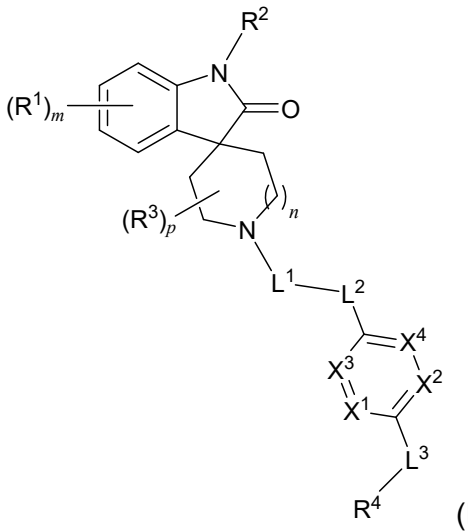
DMF	*N*,*N*-dimetilformamida
DPPF	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
EC_{50}	concentración efectiva media máxima
EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
Et_3N	trietilamina
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
g	gramos
h	horas
H	hidrógeno
H_2	hidrogeno gaseoso
H_2O	agua
H_2O_2	peróxido de hidrógeno
HATU	N-[(Dimetilamino)-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]piridin-1-ilmetilen]-N-metilmetanaminio hexafluorofosfato N-óxide
HCl	ácido clorhídrico
HOBt	hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
In vacuo	al vacío
$(Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy))PF_6$	hexafluorofosfato de [4,4′-Bis(1,1-dimetiletil)-2,2′-bipiridina-N1,N1′]bis[3,5-difluoro-2-[5-(trifluorometil)-2-piridinil-N]fenil-C]iridio(III)
IUPAC	Unión internacional de Química Pura y Aplicada
J	Valor de acoplamiento J (NMR)
K_2CO_3	carbonato de potasio
KI	yoduro de potasio
KOAc	acetato de potasio

KOH	hidróxido de potasio
$LiAlH_4$	hidruro de litio y aluminio
LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
LiOH	hidróxido de litio
MeOH	metanol
MeCN	acetonitrilo
MHz	megahercio
m	multiplete (NMR)
mg	miligramos
min	minutos
mL	mililitro
mmol	milimol
mM	milimolar
M	molaridad o molar
m-CPBA	ácido meta-cloroperoxibenzoico
MeCN	acetonitrilo
$MeSO_2Na$	metanosulfinato de sodio
MS	espectrometría de masas
MsCl	cloruro de metanosulfonilo
Ms_2O	anhídrido metanosulfónico
MTBE	metil *terc*-butil éter
n/a	no aplica
$NaBH(OAc)_3$	triacetoxiborohidruro de sodio
NaH	hidruro de sodio
NBS	*N*-bromosuccinimida
NH_4	amonio
NH_4OH	hidróxido de amonio
NH_4HCO_3	bicarbonato de amonio
Na_2SO_4	sulfato de sodio
$NaBH_3CN$	cianoborohidruro de sodio

NMP	1-metil-2-pirrolidinona
NMR	resonancia magnética nuclear
$NaIO_4$	periodato de sodio
NaOH	hidróxido de sodio
OsO_4	tetraóxido de osmio
Pd/C	paladio sobre carbono
PCy_3	triciclohexilfosfina
$Pd_2(dba)_3$	tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
$Pd(PPh_3)_2$	cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II)
$Pd(dba)_3$	tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
pH	potencial del hidrógeno
PPh_3	trifenilfosfina
PSI	libras por pulgada cuadrada
s	singlete (NMR)
SEMCl	(2-clorometoxietil)trimetilsilano
SFC	cromatografía superfluida
$SOCl_2$	cloruro de tionilo
t	triplete (NMR)
T3P	anhídrido de ácido propanofosfónico
TBAB	bromuro de tetrabutilamonio
TBAI	yoduro de tetrabutilamonio
TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMSCl	cloruro de trimetilsililo
Xantphos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
$Zn(CN)_2$	cianuro de zinc

COMPUESTOS

[0054] En este documento se proporciona un compuesto de fórmula (II):



(II),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

m es un número entero de 0 a 4;

n es un número entero de 0 a 2;

p es un número entero de 0 a 10;

R^1, si está presente, en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, -CN, alcoxi C_{1-6}y alquilo C_{1-6}, en donde

el alcoxi C_{1-6} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, y

el alquilo C_{1-6} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

R^2 es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo de 3-15 miembros, en donde

el alquilo C_{1-6} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más deuterio, halo, -OH, $-NH_2$ o alcoxi C_{1-6}, y

el cicloalquilo C_{3-10} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH;

R^3, si está presente, es alquilo C_{1-6};

L^1 es alquileno C_{1-6}, en donde

el alquileno C_{1-6} de L^1 está opcionalmente sustituido con uno o más deuterio o alquilo C_{1-6}, y en donde

el alquilo C_{1-6} está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más -OH o alcoxi C_{1-6};

L^2 es O o N(R^x), en donde R^x es H o alquilo C_{1-6}; y

cualquiera de

(1) L^3 está ausente o es O, cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 3-10 miembros, o alquileno C_{1-6}, en donde

el cicloalquilo C_{3-10} de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH o alquilo C_{1-6},

el alquileno C_{1-6} de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH o alquilo C_{1-6}, en donde

el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, y

el heterociclilo de 3-10 miembros de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más –OH o alquilo C_{1-6};

X^1 y X^2 son cada uno independientemente N o C(R^5); y

R^4 es:

(i) $-S(O)_2-R^a$;

(ii) heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6};

(iii) $-N(R^d)_2$, en donde R^d es independientemente en cada aparición H, alquilo C_1-$_6$, o $-S(O)_2-R^a$, en donde el alquilo C_{1-6} de R^d está opcionalmente sustituido con uno o más -OH,

(iv) $-NS(O)-(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más –OH,

(v) $-C(O)-N(R^e)_2$ en donde R^e es independientemente en cada aparición H, alquilo C_{1-6} o heterociclo de 3-10 miembros, en donde

el heterociclo de 3-10 miembros de R^e está opcionalmente sustituido con uno o más oxo, o ambos R^e junto con el N al que están unidos se toman juntos para formar un heterociclilo de 3-10 miembros, en donde

el heterociclilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más halo, oxo, -OH, NH_2, $-NH-S(O)_2-R^a$, o $-S(O)_2-R^a$,

(vi) heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}, -OH, oxo o $-S(O)_2R^a$,

(vii) $-S(O)-N(\text{alquilo } C_{1-6})-(\text{alquilo } C_{1-6})$,

(viii) -CN,

(ix) $-(CH_2)_qOH$, en donde *q* es un número entero de 0-6,

(x) $-C(O)-\text{alquilo } C_{1-6}$, o

(xi) $-P(O)(\text{alquilo } C_{1-6})_2$;

o

(2) L^3 está ausente; y

uno de X^1 y X^2 es N o $C(R^5)$; y

el otro de X^1 y X^2 es N o C que se toma junto con R^4, y los átomos a los que están unidos, para formar un heterociclilo de 5-10 miembros o un heteroarilo de 5-20 miembros, en donde

el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde

R^b, independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en -OH, halo, oxo, alquilo C_{1-6}, $-C(O)-\text{alquilo } C_{1-6}$, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-C(O)-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, $-S(O)_2-R^a$, cicloalquilo C_{3-10} y heterociclilo de 3-10 miembros, en donde

el alquilo C_{1-6} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, OH, $-S(O)_2-\text{alquilo } C_{1-6}$, o cicloalquilo C_{3-10}, y en donde

el cicloalquilo C_{3-10} del alquilo C_{1-6} de R^b está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6} u -OH y

el cicloalquilo C_{3-10} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, cicloalquilo C_{3-10}, o alquilo C_{1-6}, y en donde

el alquilo C_{1-6} del cicloalquilo C_{3-10} de R^b está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más -OH, deuterio o halo, y

el heteroarilo de 5-20 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^c, en donde

R^c, independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-6}, -C(O)-alquilo C_{1-6}, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)-N(alquilo C_{1-6})$_2$, -$S(O)_2$-R^a, cicloalquilo C_{3-10} y heterociclilo de 3-10 miembros, en donde

el alquilo C_{1-6} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -$S(O)_2$-alquilo C_{1-6},

el cicloalquilo C_{3-10} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -OH o alquilo C_{1-6}, y

el heterociclilo de 3-10 miembros de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -OH o alquilo C_{1-6}, y en donde

el alquilo C_{1-6} del heterociclilo de 3-10 miembros de R^c está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más -OH;

R^a es, independientemente en cada aparición:

(i) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, -$S(O)_2$-alquilo C_{1-6}o -N(alquilo C_{1-6})-C(O)-alquilo C_{1-6},

(ii) cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno o más -OH, -$C(O)_2$-alquilo C_{1-6}, -C(O)-NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)-N(alquilo C_{1-6})$_2$, o –C(O)-heterociclilo C_{3-10}, o alquilo C_{1-6}, en donde

el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más -OH,

(iii) heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}, o

(iv) NH(alquilo C_{1-6});

R^5 es, independientemente en cada aparición, H, halo, -CN, heterociclilo de 3-10 miembros, alquilo C_{1-6}, o alcoxi C_{1-6}, en donde

el alquilo C_{1-6} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo u -OH, y

el alcoxi C_{1-6} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

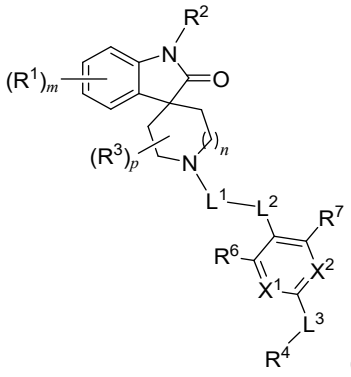
X^3 es N o C(R^6);

X^4 es N o C(R^7);

y

R^6 y R^7 son cada uno independientemente H o halo.

[0055] En este documento se proporciona un compuesto de fórmula (I'):



(I'),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los

anteriores, en donde:

m es un número entero de 0 a 4;

n es un número entero de 0 a 2;

p es un número entero de 0 a 10;

R^1, si está presente, en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, -CN, alcoxi C_{1-6}, o alquilo C_{1-6}, en donde

el alcoxi C_{1-6} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, y

el alquilo C_{1-6} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

R^2 es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo de 3-15 miembros, en donde

el alquilo C_{1-6} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, $-NH_2$ o alcoxi C_{1-6}, y

el cicloalquilo C_{3-10} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH;

R^3, si está presente, es alquilo C_{1-6};

L^1 es alquileno C_{1-6}, en donde el alquileno C_{1-6} de L^1 está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}, y en donde el alquilo C_{1-6} está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más -OH o alcoxi C_{1-6};

L^2 es O o $N(R^x)$, en donde R^x es H o alquilo C_{1-6}; y

cualquiera de

(1) L^3 está ausente o es O, cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 3-10 miembros, o alquileno C_{1-6}, en donde

el cicloalquilo C_{3-10} está opcionalmente sustituido con uno o más –OH o alquilo C_{1-6},

el alquileno C_{1-6} de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más –OH o alquilo C_{1-6}, y

el heterociclilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más –OH;

X^1 y X^2 son cada uno independientemente N o $C(R^5)$; y

R^4 es:

(i) $-S(O)_2-R^a$;

(ii) heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6};

(iii) $-N(R^d)_2$, en donde R^d es independientemente en cada aparición H, alquilo C_{1-6}, o $-S(O)_2-R^a$, en donde el alquilo C_{1-6} de R^d está opcionalmente sustituido con uno o más –OH,

(iv) $-NS(O)-(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más –OH,

(v) $-C(O)-N(R^e)_2$ en donde R^e es independientemente en cada aparición H, alquilo C_{1-6}, o heterociclo de 3-10 miembros, en donde el heterociclo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más oxo, o ambos R^e junto con el N al que están unidos se toman juntos para formar un heterociclilo de 3-10 miembros, en donde el heterociclilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más halo, oxo, - OH, NH_2, $-NH-S(O)_2-R^a$, o $-S(O)_2-R^a$,

(vi) heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}, -OH, oxo o $-S(O)_2R^a$,

(vii) $-S(O)-N(\text{alquilo } C_{1-6})-(\text{alquilo } C_{1-6})$,

(viii) -CN,

(ix) $-(CH_2)_qOH$, en donde *q* es un número entero de 0-6,

(x) -C(O)-alquilo C_{1-6}, o

(xi) $-P(O)(\text{alquilo } C_{1-6})_2$;

o

(2) L^3 está ausente; y

uno de X^1 y X^2 es N o $C(R^5)$; y

el otro de X^1 y X^2 es N o C que se toma junto con R^4 y los átomos a los que están unidos para formar un heterociclilo de 5-10 miembros o un heteroarilo de 5-20 miembros, en donde

el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde R^b, independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en halo, oxo, alquilo C_{1-6}, -C(O)-alquilo C_{1-6}, $-C(O)-NH_2$, -C(O)-NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)-N(alquilo $C_{1-6})_2$, $-S(O)_2-R^a$, cicloalquilo C_{3-10}, y heterociclilo de 3-10 miembros, en donde

el alquilo C_{1-6} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, OH, $-S(O)_2$-alquilo C_{1-6}, o cicloalquilo C_{3-10}, y

en donde el cicloalquilo C_{3-10} del alquilo C_{1-6} de R^b está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6} u -OH y

el cicloalquilo C_{3-10} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, cicloalquilo C_{3-10}, o alquilo C_{1-6}, y

en donde el alquilo C_{1-6} del cicloalquilo C_{3-10} de R^b está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más –OH, y

el heteroarilo de 5-20 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^c, en donde R^c, independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-6}, -C(O)-alquilo C_{1-6}, $-C(O)-NH_2$, -C(O)-NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)-N(alquilo $C_{1-6})_2$, $-S(O)_2-R^a$, cicloalquilo C_{3-10}, y heterociclilo de 3-10 miembros, en donde

el alquilo C_{1-6} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más $-S(O)_2$-alquilo C_{1-6},

el cicloalquilo C_{3-10} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más –OH o alquilo C_{1-6},

y el heterociclilo de 3-10 miembros de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -OH o alquilo C_{1-6}, y en donde el alquilo C_{1-6} del heterociclilo de 3-10 miembros de R^c está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más -OH;

R^a es, independientemente en cada aparición:

(i) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, $-S(O)_2$-alquilo C_{1-6}o -N(alquilo C_{1-6})-C(O)-alquilo C_{1-6},

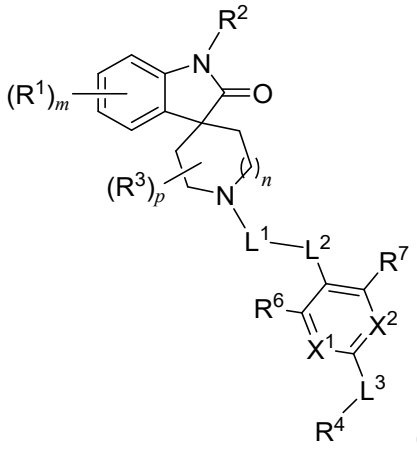
(ii) cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno o más -OH, $-C(O)_2$-alquilo C_{1-6}, -C(O)-NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)-N(alquilo $C_{1-6})_2$, o –C(O)-heterociclilo C_{3-10}, o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, o

(iii) heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6};

R^5 es, independientemente en cada aparición, H, halo, -CN, heterociclilo de 3-10 miembros, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, u -OH y en donde el alcoxi C_{1-6} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo; y

R^6 y R^7 son cada uno independientemente H o halo.

[0056] En este documento se proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

m es un número entero de 0 a 4;

n es un número entero de 0 a 2;

p es un número entero de 0 a 10;

R^1, si está presente, en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, -CN, alcoxi C_{1-6} o alquilo -C_{1-6}, en donde

el alcoxi C_{1-6} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, y

el alquilo C_{1-6} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

R^2 es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo de 3-15 miembros, en donde

el alquilo C_{1-6} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, -NH_2 o alcoxi C_{1-6}, y

el cicloalquilo C_{3-10} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH;

R^3, si está presente, es alquilo C_{1-6};

L^1 es alquileno C_{1-6}, en donde el alquileno C_{1-6} de L^1 está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}, y en donde el alquilo C_{1-6} está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más -OH o alcoxi C_{1-6};

L^2 es O o N(R^x), en donde R^x es H o alquilo C_{1-6}; y

cualquiera de

(1) L^3 está ausente o es O, cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 3-10 miembros, o alquileno C_{1-6}, en donde

el alquileno C_{1-6} de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}, y

el heterociclilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más –OH;

X^1 y X^2 son cada uno independientemente N o $C(R^5)$; y

R^4 es:

(i) $-S(O)_2-R^a$,

(ii) heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6},

(iii) $-N(R^d)_2$, en donde R^d es independientemente en cada aparición H, alquilo C_{1-6}, o $-S(O)_2-R^a$, en donde el alquilo C_{1-6} de R^d está opcionalmente sustituido con uno o más –OH,

(iv) -NS(O)-(alquilo $C_{1-6})_2$, en donde el alquilo C_{1-6} de R^d está opcionalmente sustituido con uno o más –OH,

(v) $-C(O)-N(R^e)_2$ en donde R^e es independientemente en cada aparición H, alquilo C_{1-6}, o heterociclo de 3-10 miembros, en donde el heterociclo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más oxo, o ambos R^e junto con el N al que están unidos se toman juntos para formar un heterociclilo de 3-10 miembros, en donde el heterociclilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más halo, oxo, - OH, NH_2, NH-$S(O)_2-R^a$, o $-S(O)_2-R^a$,

(vi) heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6} u oxo,

(vii) -S(O)-N(alquilo C_{1-6})-(alquilo C_{1-6}), o

(viii) –CN;

o

(2) L^3 está ausente; y

uno de X^1 y X^2 es N o $C(R^5)$; y

el otro de X^1 y X^2 es N o C que se toma junto con R^4 y los átomos a los que están unidos para formar un heterociclilo de 5-10 miembros o un heteroarilo de 5-20 miembros, en donde

el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde R^b, independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en halo, oxo, alquilo C_{1-6}, -C(O)-alquilo C_{1-6}, $-C(O)-NH_2$, -C(O)-NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)-N(alquilo $C_{1-6})_2$, $-S(O)_2-R^a$, cicloalquilo C_{3-10}, y heterociclilo de 3-10 miembros, en donde

el alquilo C_{1-6} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más halo, OH, o $-S(O)_2$-alquilo C_{1-6}, y

el cicloalquilo C_{3-10} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, y

el heteroarilo de 5-20 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^c, en donde R^c, independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-6}, -C(O)-alquilo C_{1-6}, $-C(O)-NH_2$, -C(O)-NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)-N(alquilo $C_{1-6})_2$, $-S(O)_2-R^a$, cicloalquilo C_{3-10}, y heterociclilo de 3-10 miembros, en donde

el alquilo C_{1-6} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más $-S(O)_2$-alquilo C_{1-6}, y

el cicloalquilo C_{3-10} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -OH;

R^a es, independientemente en cada aparición:

(i) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, -$S(O)_2$-alquilo C_{1-6}o -N(alquilo C_{1-6})-C(O)-alquilo C_{1-6}, o

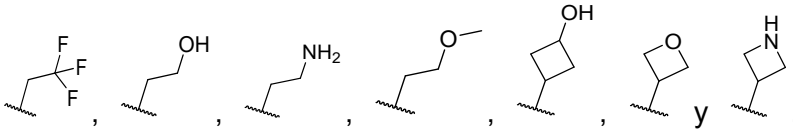
(ii) cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno o más -OH, -$C(O)_2$-alquilo C_{1-6}, -C(O)-NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)-N(alquilo $C_{1-6})_2$, o –C(O)-heterociclilo C_{3-10}, o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, o

(iii) heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6};

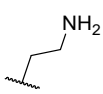
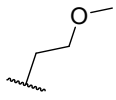
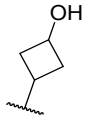
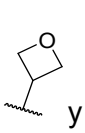
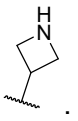
R^5 es, independientemente en cada aparición, H, halo, -CN, heterociclilo de 3-10 miembros, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, u -OH y en donde el alcoxi C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halo; y

R^6 y R^7 son cada uno independientemente H o halo.

[0057] Cualquier modalidad proporcionada en este documento de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este, también son modalidades de un compuesto de fórmula (I'), o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

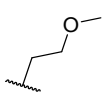
[0058] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, *n* es un número entero de 0 a 2. En algunas modalidades, *n* es 0. En algunas modalidades, *n* es 1. En algunas modalidades, *n* es 2. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a un compuesto de fórmula (I'), o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este. En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^2 es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, o heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el alquilo C_{1-6} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, -NH_2, o alcoxi C_{1-6}, y el cicloalquilo C_{3-10} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, R^2 es H, alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-6}, o heterociclilo de 3-6 miembros, en donde el alquilo C_{1-3} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, -NH_2, o alcoxi C_{1-3}, y el cicloalquilo C_{3-6} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, R^2 se selecciona del grupo que consiste en H,  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0059] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^2 es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo

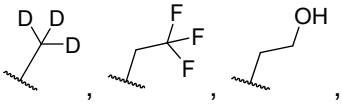
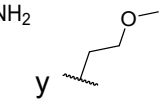
C_{3-10}, o heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el alquilo C_{1-6} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más deuterio, halo, -OH, $-NH_2$, o alcoxi C_{1-6}, y el cicloalquilo C_{3-10} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, R^2 es H, alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-6}, o heterociclilo de 3-6 miembros, en donde el alquilo C_{1-3} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más deuterio, halo, -OH, $-NH_2$, o alcoxi C_{1-3}, y el cicloalquilo C_{3-6} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, R^2 se selecciona del grupo que consiste en H,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  y  .

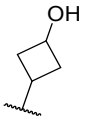
[0060] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^2 es H. En algunas variaciones proporcionadas en este documento también se aplican a un compuesto de fórmula (I'), o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

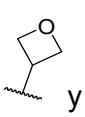
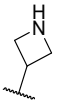
[0061] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^2 es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, R^2 es metilo o etilo. En algunas modalidades, R^2 es metilo. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0062] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^2 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, $-NH_2$, o alcoxi C_{1-6}. En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, $-NH_2$, o alcoxi C_{1-3}. En algunas modalidades, R^2 es metilo. En algunas modalidades, R^2 es etilo opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, $-NH_2$, o alcoxi C_{1-6}. En algunas modalidades, R^2 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  , y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0063] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^2 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más deuterio, halo, -OH, $-NH_2$, o alcoxi C_{1-6}. En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más deuterio, halo, -OH, $-NH_2$, o alcoxi C_{1-3}. En algunas modalidades, R^2

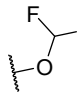
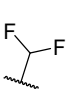
es metilo. En algunas modalidades, R^2 es etilo opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, $-NH_2$, o alcoxi C_{1-6}. En algunas modalidades, R^2 se selecciona del grupo que consiste en  ,  y .

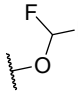
[0064] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^2 es cicloalquilo C_{3-10}, en donde el cicloalquilo C_{3-10} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, R^2 es cicloalquilo C_{3-6}, en donde el cicloalquilo C_{3-6} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, R^2 es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0065] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^2 es heterociclilo de 3-15 miembros. En algunas modalidades, R^2 es un heterociclilo de 3-6 miembros. En algunas modalidades, R^2 es,  y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0066] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, *m* es un número entero de 0 a 4. En algunas modalidades, *m* es un número entero de 0 a 2. En algunas modalidades, *m* es 0. En algunas modalidades, *m* es 1. En algunas modalidades, *m* es 2. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a un compuesto de fórmula (I'), o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0067] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^1 es halo, -CN, alcoxi C_{1-6} o alquilo -C_{1-6}, en donde el alcoxi C_{1-6} o R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, y en donde el alquilo C_{1-6} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo. En algunas modalidades, R^1 es halo, -CN, alcoxi C_{1-3}, o alquilo -C_{1-3}, en donde el alcoxi C_{1-3} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más

halo, y en donde el alquilo C_{1-3} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo. En algunas modalidades, R^1 se selecciona del grupo que consiste en Cl, Br, -CN, metilo,  y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0068] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^1 es halo, -CN, alcoxi C_{1-6} o alquilo -C_{1-6}, en donde el alcoxi C_{1-6} o R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, y en donde el alquilo C_{1-6} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo. En algunas modalidades, R^1 es halo, -CN, alcoxi C_{1-3}, o alquilo -C_{1-3}, en donde el alcoxi C_{1-3} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, y en donde el alquilo C_{1-3} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo. En algunas modalidades, R^1 se selecciona del grupo que consiste en Cl, Br, F, I, -CN, metilo,  y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

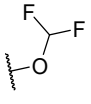
[0069] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^1 es halo. En algunas modalidades, R^1 es Cl. En algunas modalidades, R^1 es Br. En algunas modalidades, R^1 es F. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0070] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^1 es halo. En algunas modalidades, R^1 es Cl. En algunas modalidades, R^1 es Br. En algunas modalidades, R^1 es F. En algunas modalidades, R^1 es I. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0071] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^1 es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo. En algunas modalidades, R^1 es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo. En algunas modalidades, R^1 es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más F. En algunas modalidades, R^1 es metilo, en donde el metilo de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o

más F. En algunas modalidades, R^1 es metilo. En algunas modalidades, R^1 es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

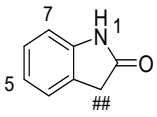
[0072] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^1 es -CN. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

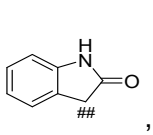
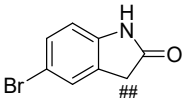
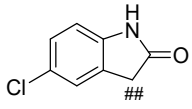
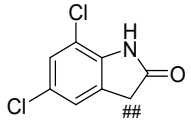
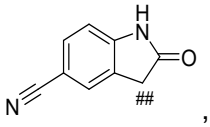
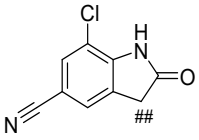
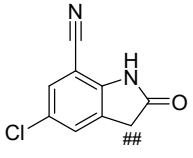
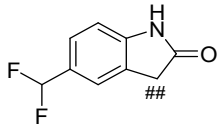
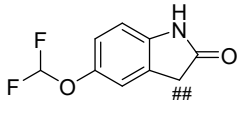
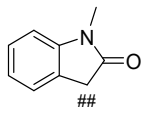
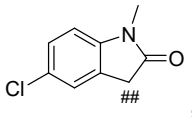
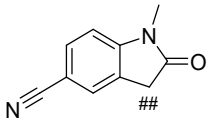
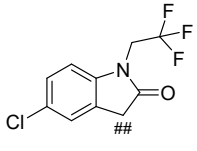
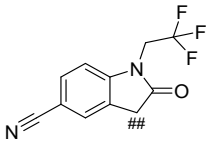
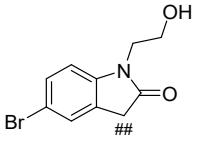
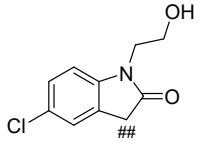
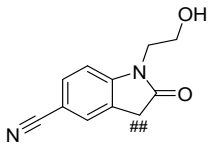
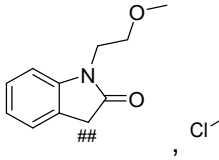
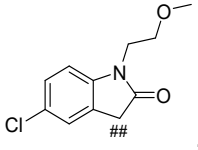
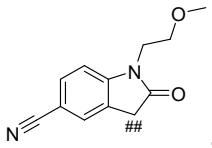
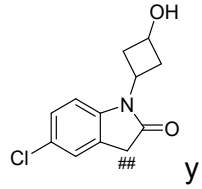
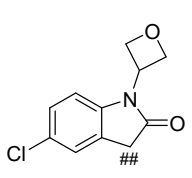
[0073] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^1 es alcoxi C_{1-6}, en donde el alcoxi C_{1-6} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo. En algunas modalidades, R^1 es alcoxi C_{1-3}, en donde el alcoxi C_{1-3} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo. En algunas modalidades, R^1 es alcoxi C_{1-3}, en donde el alcoxi C_{1-3} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más F. En algunas modalidades, R^1 es metoxi, en donde el metoxi de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más F. En algunas modalidades, R^1 es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0074] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, *p* es un número entero de 0 a 10. En algunas modalidades, *p* es 0 o 1. En algunas modalidades, *p* es 0. En algunas modalidades, *p* es 1. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I'), o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

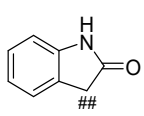
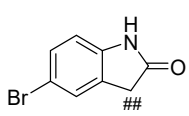
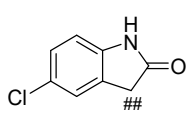
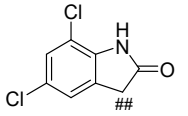
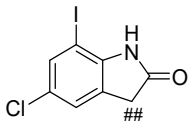
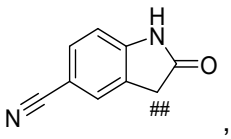
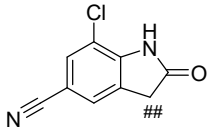
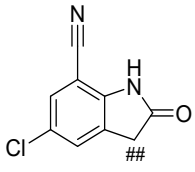
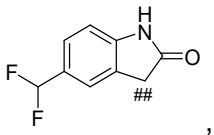
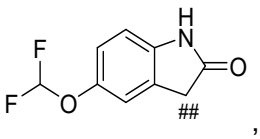
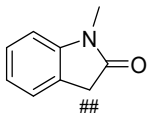
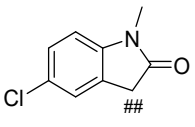
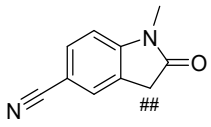
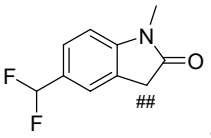
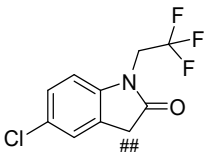
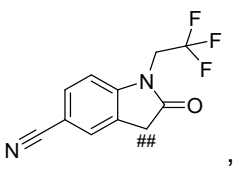
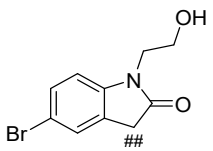
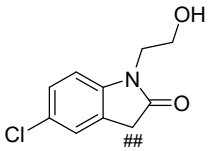
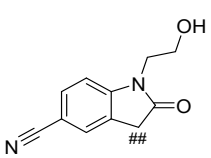
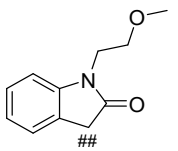
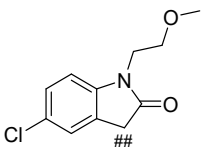
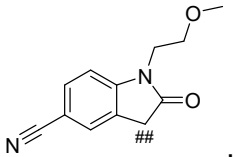
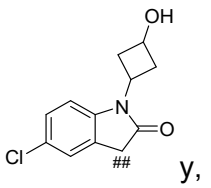
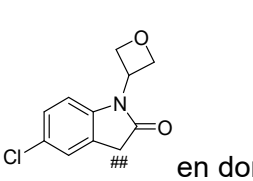
[0075] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^3 es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^3 es alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, R^3 es metilo. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

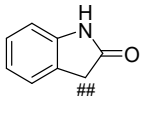
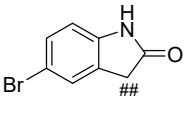
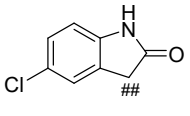
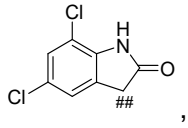
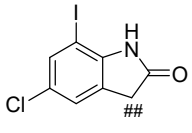
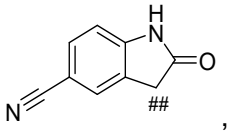
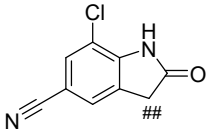
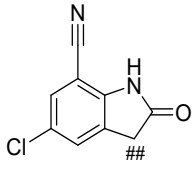
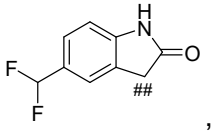
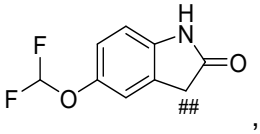
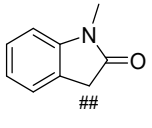
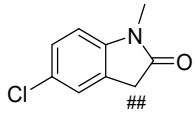
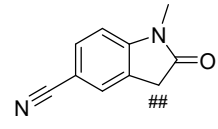
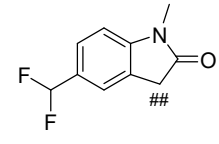
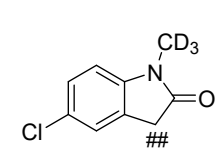
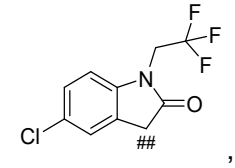
[0076] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el anillo con $(R^1)_m$ y R^2 es una

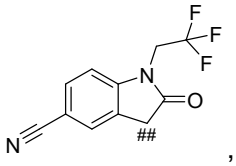
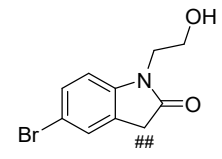
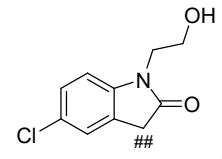
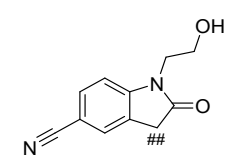
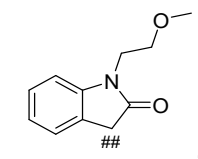
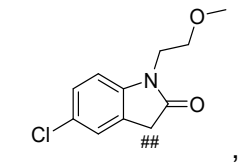
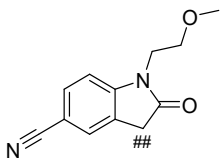
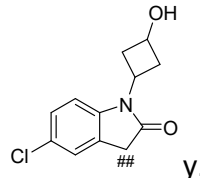
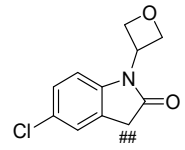
2-indolinona opcionalmente sustituida en uno o más de las posiciones 1, 5 y 7. En algunas modalidades, el anillo 2-indolinona no está sustituido. En algunas modalidades, el anillo 2-indolinona está sustituido en la posición 1. En algunas modalidades, el anillo 2-indolinona está sustituido en la posición 5. En algunas modalidades, el anillo 2-indolinona está sustituido en la posición 7. En algunas modalidades, el anillo 2-indolinona está sustituido en las posiciones 1 y 5. En algunas modalidades, el anillo 2-indolinona está sustituido en las posiciones 5 y 7. En algunas modalidades, el anillo 2-indolinona está sustituido en las posiciones 1, 5 y 7. En algunas modalidades, las posiciones 1, 5 y 7 se definen como se indica en la estructura,  en donde la posición 1 es un átomo de N, cada una de las posiciones 5 y 7 es un átomo de C, y **##** representa el punto de unión al resto de la molécula. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

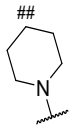
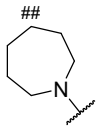
[0077] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el anillo con $(R^1)_m$ y R^2 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  , en donde **##** representa el punto de unión al resto de la molécula. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

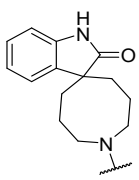
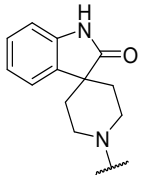
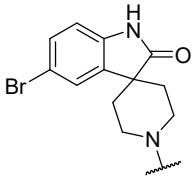
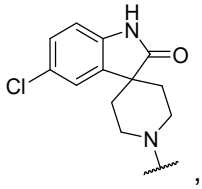
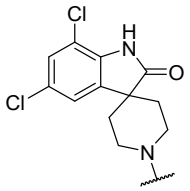
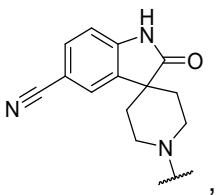
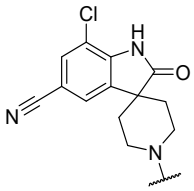
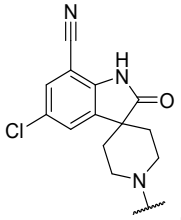
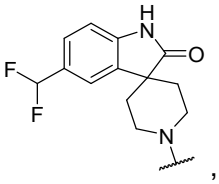
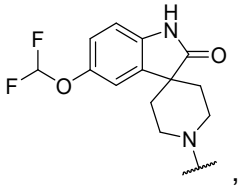
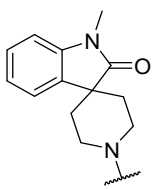
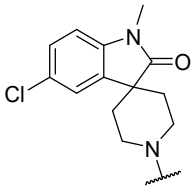
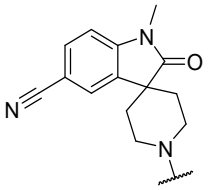
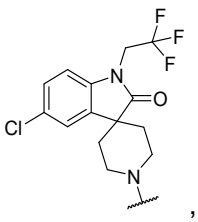
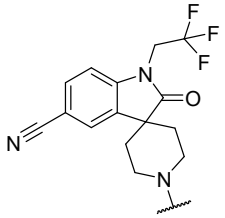
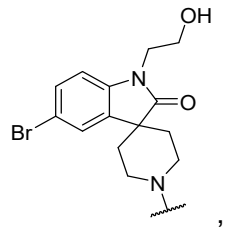
[0078] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el anillo con $(R^1)_m$

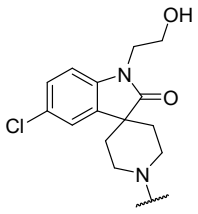
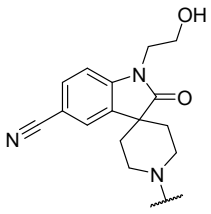
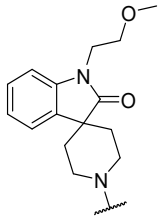
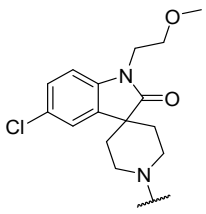
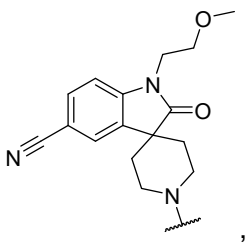
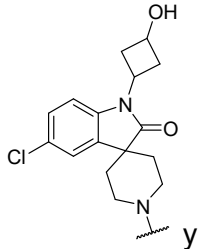
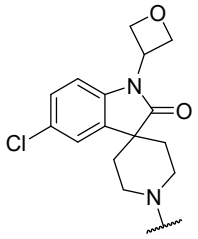
y R^2 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y, en donde **##** representa el punto de unión al resto de la molécula. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

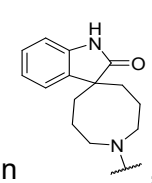
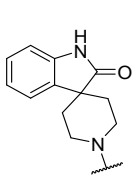
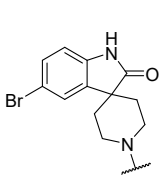
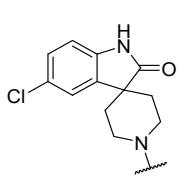
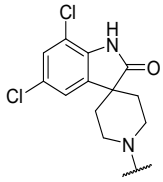
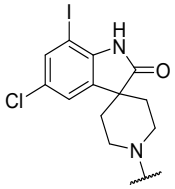
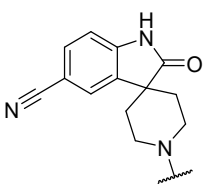
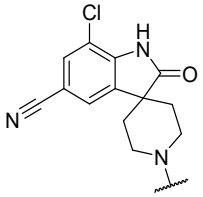
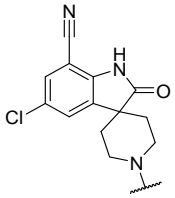
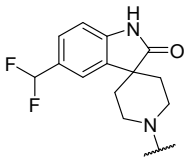
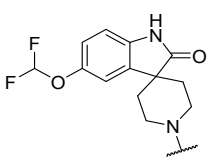
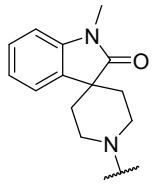
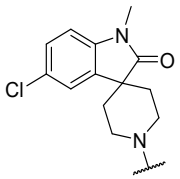
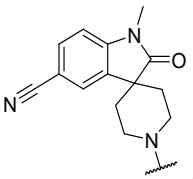
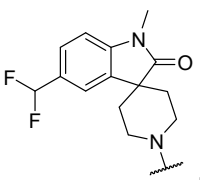
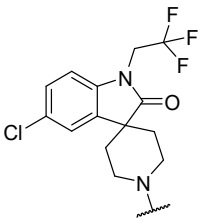
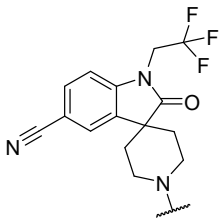
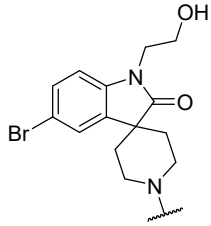
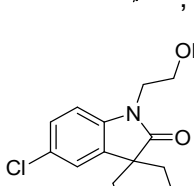
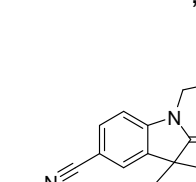
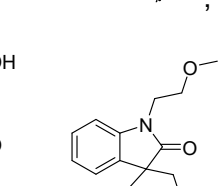
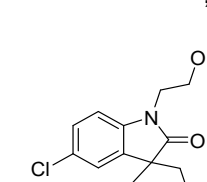
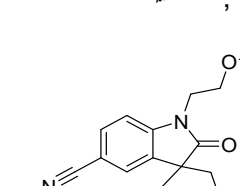
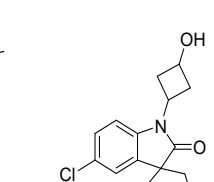
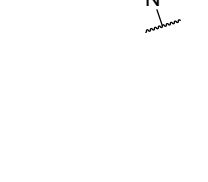
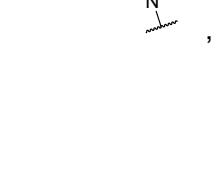
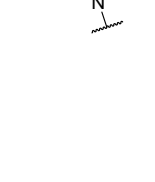
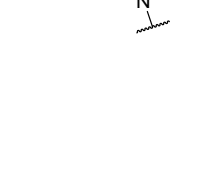
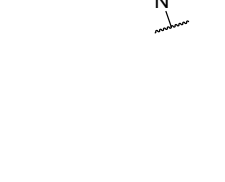
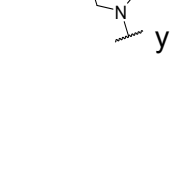
[0079] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el anillo con $(R^1)_m$ y R^2 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , , , ,

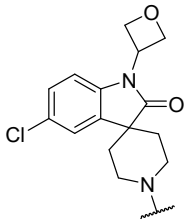









y, en donde **##** representa el punto de unión al resto de la molécula.

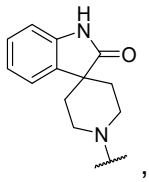
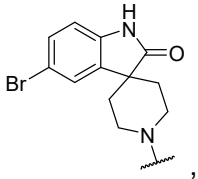
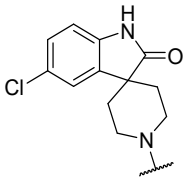
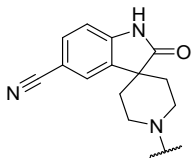
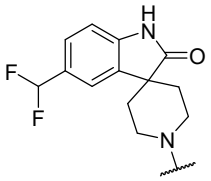
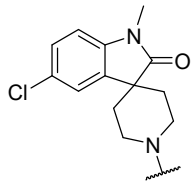
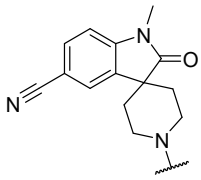
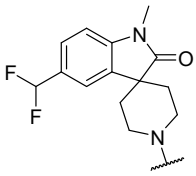
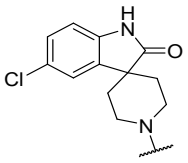
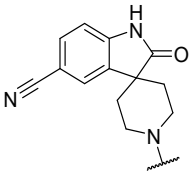
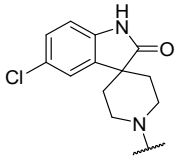
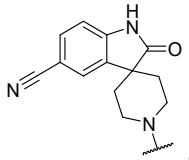
[0080] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el anillo con $(R^3)_p$ se selecciona del grupo que consiste en  , y,  en donde **##** representa el punto de unión al resto de la molécula. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

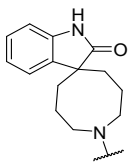
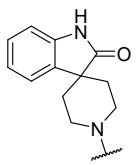
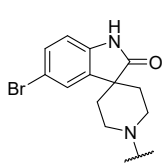
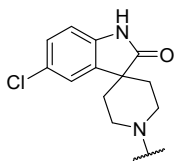
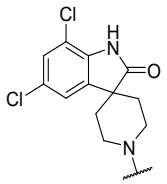
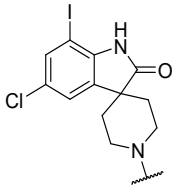
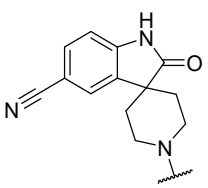
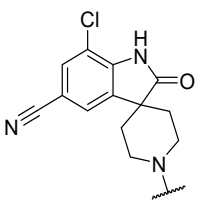
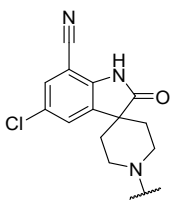
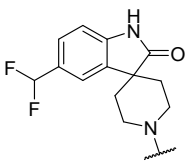
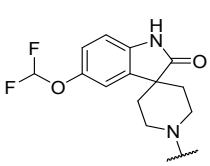
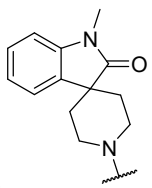
[0081] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el anillo con $(R^1)_m$, R^2, y $(R^3)_p$ se selecciona del grupo que consiste en 
















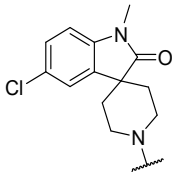
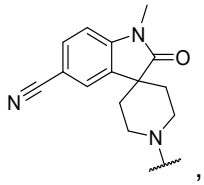
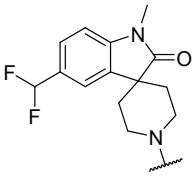
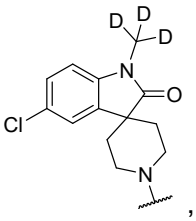
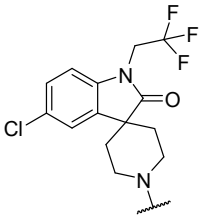
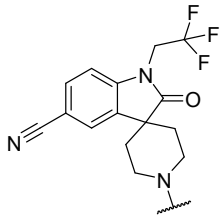
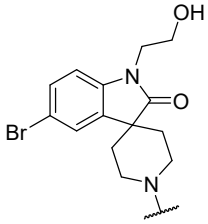
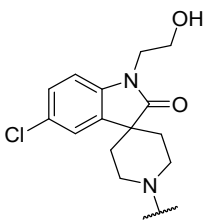
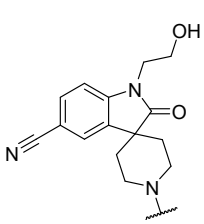
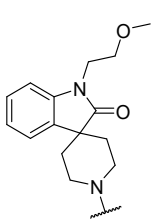
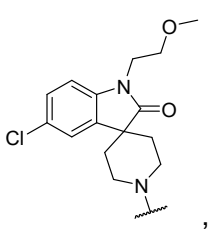
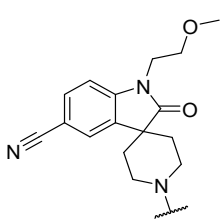
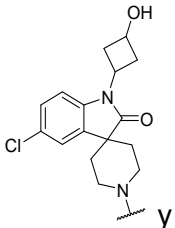
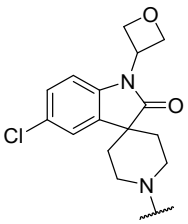
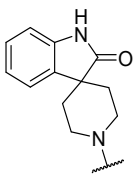
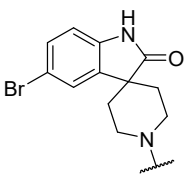
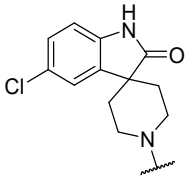
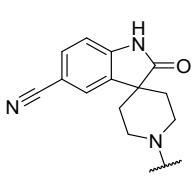
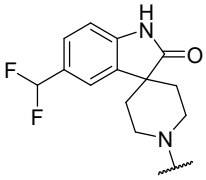
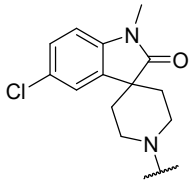
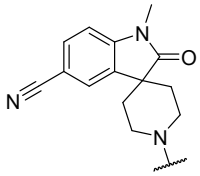
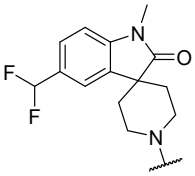
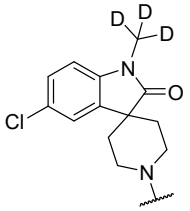
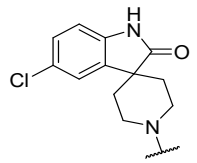
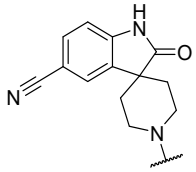
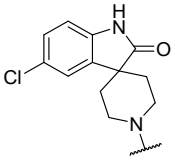
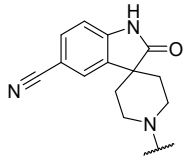






y

. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

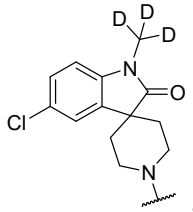
[0082] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el anillo con $(R^1)_m$, R^2, y $(R^3)_p$ se selecciona del grupo que consiste en
























y






.

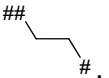
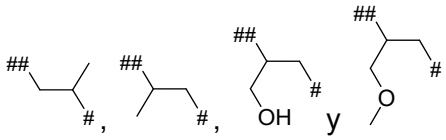


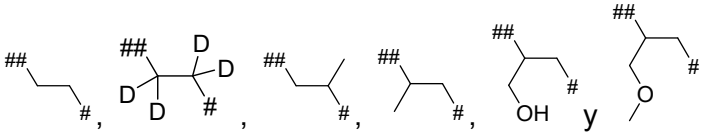
. En algunas modalidades, el anillo con $(R^1)_m$, R^2, y $(R^3)_p$ se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  y  . En algunas modalidades, el anillo con $(R^1)_m$, R^2, y $(R^3)_p$ se selecciona del grupo que consiste en  y  . En algunas modalidades, el anillo con $(R^1)_m$, R^2, y $(R^3)_p$ es  . En algunas modalidades, el anillo con $(R^1)_m$, R^2, y $(R^3)_p$ es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0083] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el anillo con $(R^1)_m$, R^2, y $(R^3)_p$ se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,














y  . En algunas modalidades, el anillo con $(R^1)_m$, R^2, y $(R^3)_p$ se selecciona del grupo que consiste en 






, 
y  . En algunas modalidades, el anillo con $(R^1)_m$, R^2, y $(R^3)_p$ se selecciona del grupo que consiste en 
y  . En algunas modalidades, el anillo con $(R^1)_m$, R^2, y $(R^3)_p$ es  . En algunas modalidades, el anillo con $(R^1)_m$, R^2, y $(R^3)_p$ es  .

En algunas modalidades, el anillo con $(R^1)_m$, R^2, y $(R^3)_p$ es  .

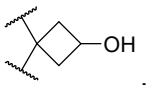
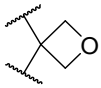
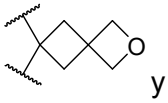
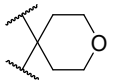
[0084] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde L^1 es alquileno C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con -OH o alcoxi C_{1-6}. En algunas modalidades, L^1 es alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con -OH o alcoxi C_{1-3}. En algunas modalidades, L^1 es metileno. En algunas modalidades, L^1 es etileno. En algunas modalidades, L^1 es etileno opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más -OH o alcoxi C_{1-3}. En algunas modalidades, L^1 se selecciona del grupo que consiste en  ,  en donde, para cada L^1, **#** indica el punto de unión a L^2 y **##** indica el punto de unión al resto de la molécula. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

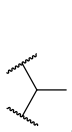
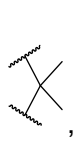
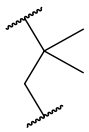
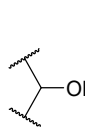
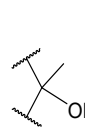
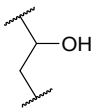
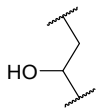
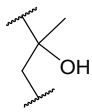
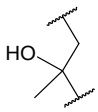
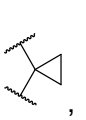
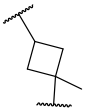
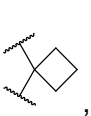
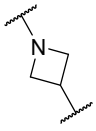
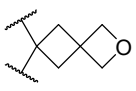
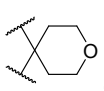
[0085] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde L^1 es alquileno C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más deuterio, o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con -OH o alcoxi C_{1-6}. En algunas modalidades, L^1 es alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más deuterio, o alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con -OH o alcoxi C_{1-3}. En algunas modalidades, L^1 es metileno. En algunas modalidades, L^1 es etileno. En algunas modalidades, L^1 es etileno opcionalmente sustituido con uno o más deuterio, o alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más -OH o alcoxi C_{1-3}. En algunas modalidades, L^1 se selecciona del grupo que consiste en  en donde, para cada L^1, **#** indica el punto de unión a L^2 y **##** indica el punto de unión al resto de la molécula.

[0086] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^2 es O o $N(R^x)$, en donde R^x es H o alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, L^2 es O o $N(R^x)$, en donde R^x es H o alquilo C_{1-3}. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0087] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^2 es O. En algunas variaciones

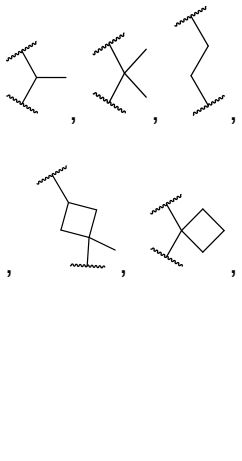
proporcionadas en este documento también se aplican a un compuesto de fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0088] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^3 está ausente o es O, cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 3-10 miembros, o alquileno C_{1-6}, en donde el alquileno C_{1-6} de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}, el cicloalquilo C_{3-10} de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, y el heterociclilo de 3-10 miembros de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, L^3 está ausente o se selecciona del grupo que consiste en O,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0089] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^3 está ausente o es O, cicloalquilo C_{3-10}, o heterociclilo de 3-10 miembros, o alquileno C_{1-6}, en donde el cicloalquilo C_{3-10} está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, o alquilo C_{1-6}, el alquileno C_{1-6} de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, o alquilo C_{1-6}, y el heterociclilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, L^3 está ausente o se selecciona del grupo que consiste en O,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0090] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^3 está ausente o es O, cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 3-10 miembros, o alquileno C_{1-6}, en donde el cicloalquilo C_{3-10} de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, o alquilo C_{1-6}; el alquileno C_{1-6} de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, o alquilo C_{1-6} en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o

más -OH; y el heterociclilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más -OH o alquilo C_{1-6}.

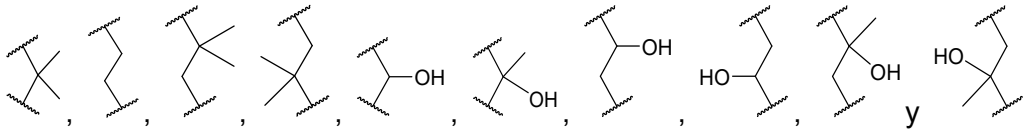
En algunas modalidades, L^3 está ausente o se selecciona del grupo que consiste en O,  .

[0091] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^3 está ausente. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0092] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^3 es O. En algunas variaciones proporcionadas en este documento también se aplican a un compuesto de fórmula (I'), o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

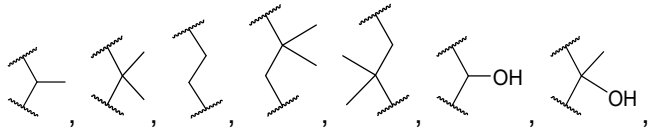
[0093] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^3 es alquileno C_{1-6}. En algunas modalidades, L^3 es alquileno C_{1-3}. En algunas modalidades, L^3 se selecciona del grupo que consiste en  y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0094] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^3 es alquileno C_{1-6}, en donde el alquileno C_{1-6} de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, o alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, L^3 es alquileno C_{1-3}, en donde el alquileno C_{1-6} de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más –OH, o alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, L^3 se selecciona del grupo que consiste en  ,

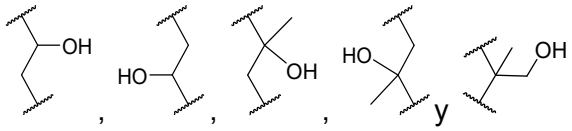


. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0095] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^3 es alquileno C_{1-6}, en donde el alquileno C_{1-6} de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, o alquilo C_{1-6} en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, L^3 es alquileno C_{1-3}, en donde el alquileno C_{1-6} de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, o alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, L^3 se selecciona del grupo que consiste en

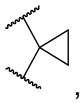


,

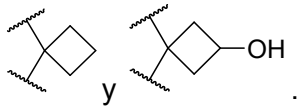


.

[0096] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^3 es cicloalquilo C_{3-10}, en donde el cicloalquilo C_{3-10} de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, L^3 es cicloalquilo C_{3-8}, en donde el cicloalquilo C_{3-8} de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, L^3 se selecciona del grupo que consiste en



,

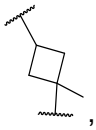
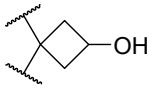


. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

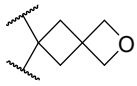
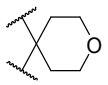
[0097] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^3 es cicloalquilo C_{3-10}, en donde el cicloalquilo C_{3-10} de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, L^3 es cicloalquilo C_{3-8}, en donde el cicloalquilo C_{3-8} de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, L^3 se selecciona del grupo que consiste en

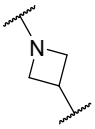
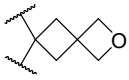
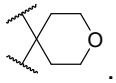


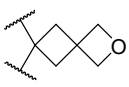
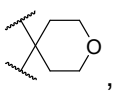
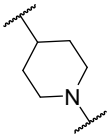
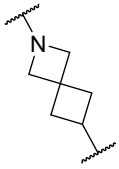
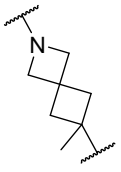
,

 ,  y 

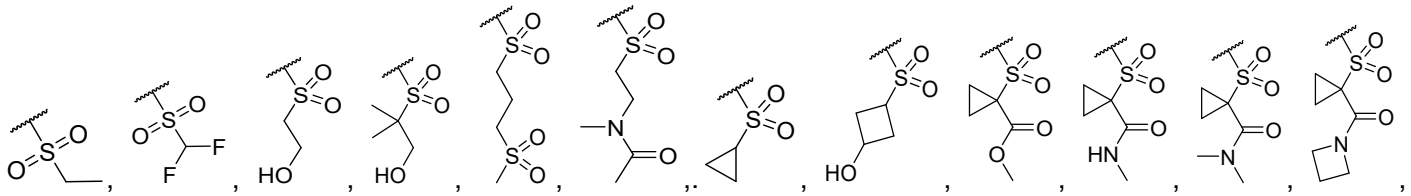
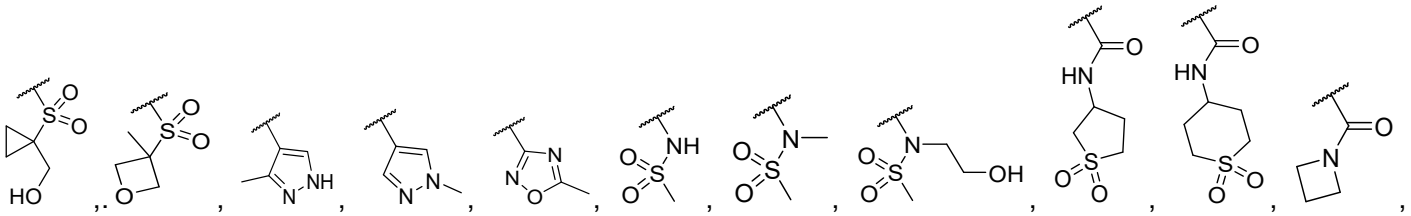
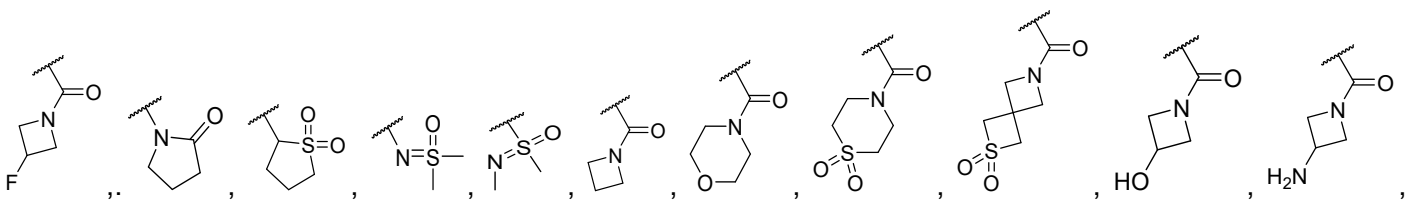
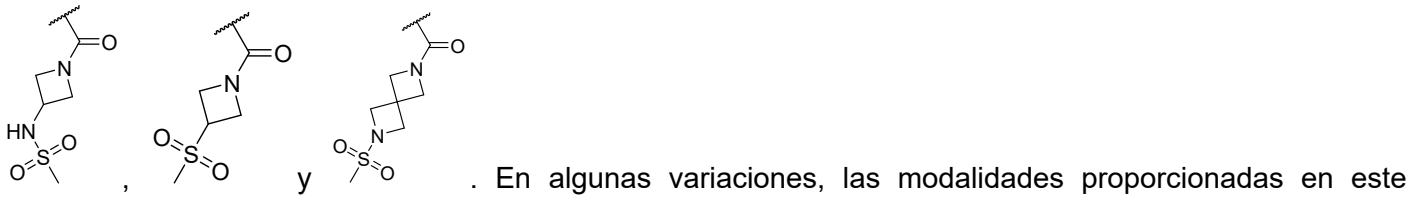
. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

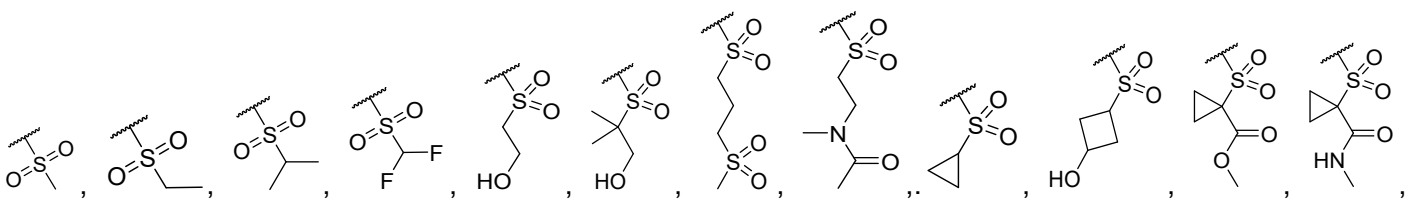
[0098] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^3 es heterociclilo de 3-10 miembros. En algunas modalidades, L^3 es heterociclilo de 3-6 miembros. En algunas modalidades, L^3 se selecciona del grupo que consiste en  ,  y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

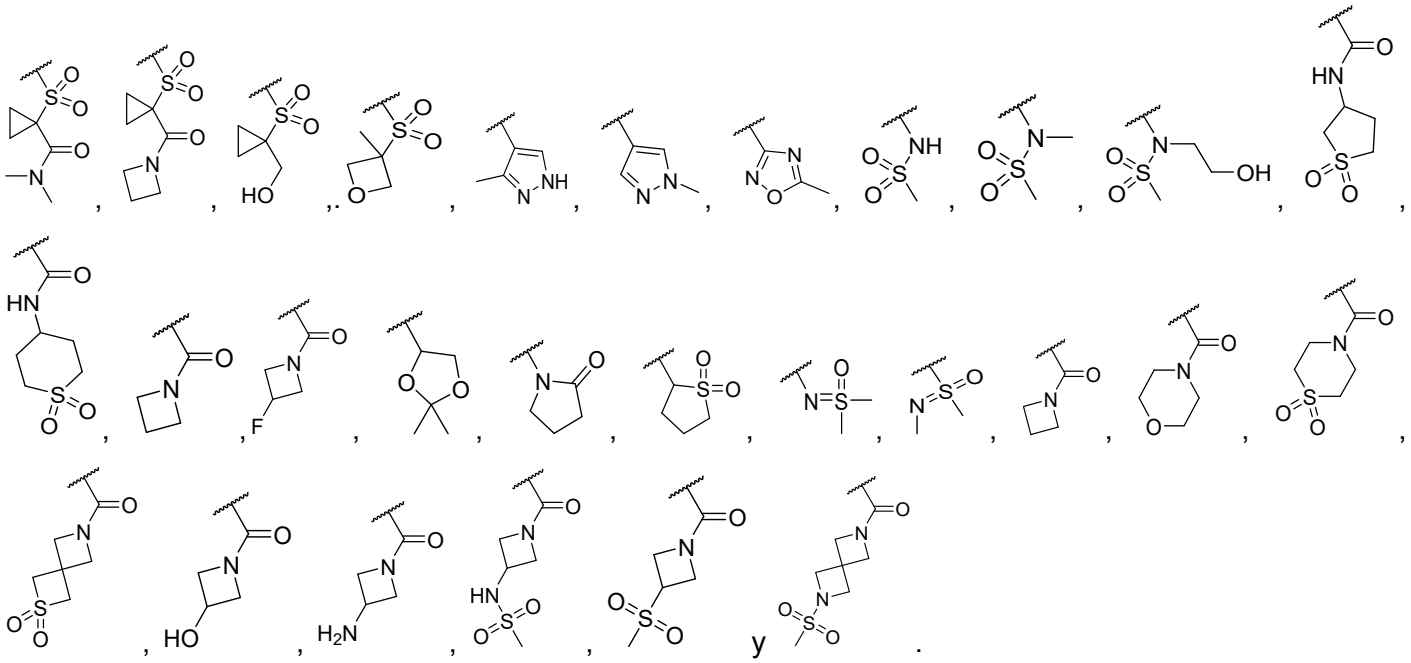
[0099] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L3 es heterociclilo de 3-10 miembros. En algunas modalidades, L^3 es heterociclilo de 3-6 miembros. En algunas modalidades, L3 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

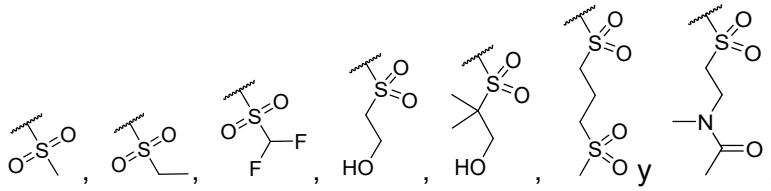
[0100] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L3 es heterociclilo de 3-10 miembros. En algunas modalidades, L^3 es heterociclilo de 3-6 miembros. En algunas modalidades, L3 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  y  .

[0101] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es $-S(O)_2-R^a$, heteroarilo de 5-20 miembros, $-N(R^d)_2$, -NS(O)-(alquilo C_{1-6})$_2$, $-C(O)-N(R^e)_2$, heterociclilo de 3-10 miembros, -S(O)(N-alquilo

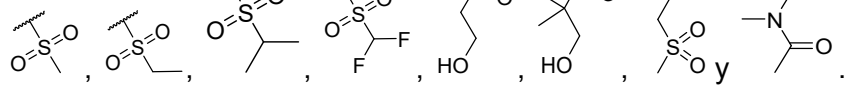
C_{1-6})-(alquilo C_{1-6}), o -CN. En algunas modalidades, R^4 es $S(O)_2$-R^a, heteroarilo de 5-10 miembros, -$N(R^d)_2$, -NS(O)-(alquilo C_{1-3})$_2$, -C(O)-$N(R^e)_2$, heterociclilo de 3-6 miembros, -S(O)(N-alquilo C_{1-3})-(alquilo C_{1-3}), o -CN. En algunas modalidades, R^4 se selecciona del grupo que consiste en -NH_2, -CN, -C(O)-$N(CH_3)_2$,  ,  ,  ,  ,  , y . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

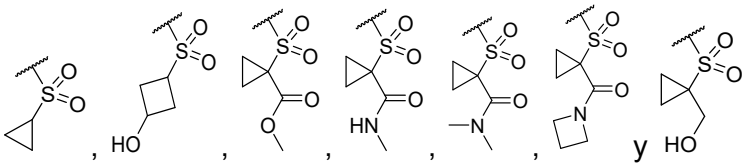
[0102] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es -$S(O)_2$-R^a, heteroarilo de 5-20 miembros, -$N(R^d)_2$, -NS(O)-(alquilo C_{1-6})$_2$, -C(O)-$N(R^e)_2$, heterociclilo de 3-10 miembros, -S(O)-N(alquilo C_{1-6})-(alquilo C_{1-6}), -CN, -$(CH_2)_q$OH, -C(O)-alquilo C_{1-6}, o -P(O)(alquilo C_{1-6})$_2$. En algunas modalidades, R^4 es $S(O)_2$-R^a, heteroarilo de 5-10 miembros, -$N(R^d)_2$, -NS(O)-(alquilo C_{1-3})$_2$, -C(O)-$N(R^e)_2$, heterociclilo de 3-6 miembros, -S(O)(N-alquilo C_{1-3})-(alquilo C_{1-3}), -CN, -OH, -CH_2OH, -C(O)-alquilo C_{1-3}, o -P(O)(alquilo C_{1-3})$_2$. En algunas modalidades, R^4 se selecciona del grupo que consiste en -NH_2, -CN, -OH, -CH_2OH, -C(O)-$N(CH_3)_2$, 

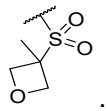


[0103] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^4 es $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, $-S(O)_2$-alquilo C_{1-6}, o -N(alquilo C_{1-6})-C(O)-alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^4 es $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, $-S(O)_2$-alquilo C_{1-3}, o -N(alquilo C_{1-3})-C(O)-alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, R^4 se selecciona del grupo que consiste en  y . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

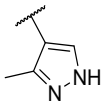
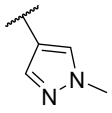
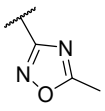
[0104] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^4 es $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, $-S(O)_2$-alquilo C_{1-6}, o -N(alquilo C_{1-6})-C(O)-alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^4 es $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, $-S(O)_2$-alquilo C_{1-3}, o -N(alquilo C_{1-3})-C(O)-alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, R^4 se selecciona del grupo que consiste

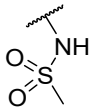
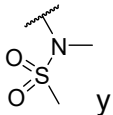
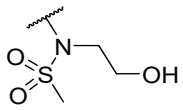
en  .

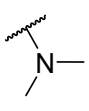
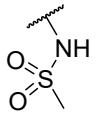
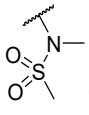
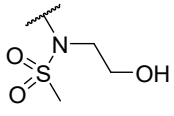
[0105] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es cicloalquilo C_{3-10}. En algunas modalidades, R^4 es $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno o más -OH, $C(O)_2$-alquilo C_{1-6}, -C(O)-NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)-N(alquilo $C_{1-6})_2$, –C(O)-heterociclilo C_{3-10} o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, R^4 es $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más -OH, $C(O)_2$-alquilo C_{1-6}, -C(O)-NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)-N(alquilo $C_{1-6})_2$, –C(O)-heterociclilo C_{3-10}, o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, R^4 es $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más -OH, $C(O)_2$-alquilo C_{1-3}, -C(O)-NH(alquilo C_{1-3}), -C(O)-N(alquilo $C_{1-3})_2$, –C(O)-heterociclilo C_{3-6}, o alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, R^4 se selecciona del grupo que consiste en  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0106] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es heterociclilo de 3-10 miembros. En algunas modalidades, R^4 es $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^4 es $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es heterociclilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^4 es $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es heterociclilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, R^4 es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0107] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es heteroarilo de 5-20

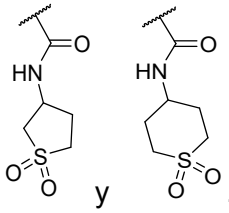
miembros. En algunas modalidades, R^4 es heteroarilo de 5-20 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^4 es heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^4 es heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, R^4 es heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más metilo. En algunas modalidades, R^4 se selecciona del grupo que consiste en  ,  , y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0108] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es $-N(R^d)_2$, en donde cada uno de R^d es independientemente H, alquilo C_{1-6}, o $-S(O)_2-R^a$, en donde el alquilo C_{1-6} de R^d está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, y en donde R^a es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^4 es $-N(R^d)_2$, en donde cada R^d es independientemente H, alquilo C_{1-3}, o $-S(O)_2-R^a$, en donde el alquilo C_{1-3} de R^d está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, y en donde R^a es alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, R^4 es $-N(R^d)_2$, en donde cada R^d es independientemente H, alquilo C_{1-6}, o $-S(O)_2-R^a$, en donde el alquilo C_{1-3} de R^d está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, y en donde R^a es metilo. En algunas modalidades, R^4 se selecciona del grupo que consiste en $-NH_2$,  ,  , y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

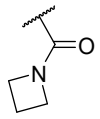
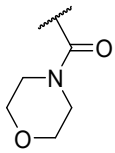
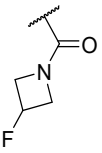
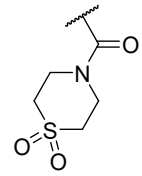
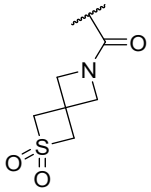
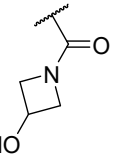
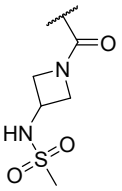
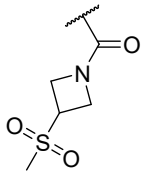
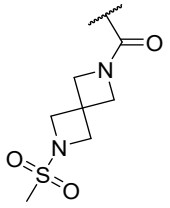
[0109] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es $-N(R^d)_2$, en donde cada uno de R^d es independientemente H, alquilo C_{1-6}, o $-S(O)_2-R^a$, en donde el alquilo C_{1-6} de R^d está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, y en donde R^a es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^4 es $-N(R^d)_2$, en donde cada R^d es independientemente H, alquilo C_{1-3}, o $-S(O)_2-R^a$, en donde el alquilo C_{1-3} de R^d está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, y en donde R^a es alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, R^4 es $-N(R^d)_2$, en donde cada R^d es independientemente H, alquilo C_{1-6}, o $-S(O)_2-R^a$, en donde el alquilo C_{1-3} de R^d está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, y en donde R^a es metilo. En algunas modalidades, R^4 se selecciona del grupo que consiste en $-NH_2$,  ,  ,  , y  . En algunas

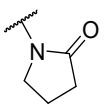
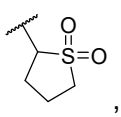
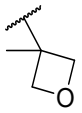
variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

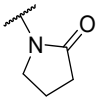
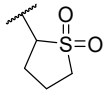
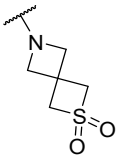
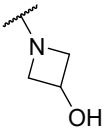
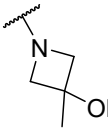
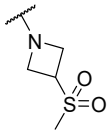
[0110] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es $-C(O)-N(R^e)_2$, en donde cada uno de R^e es independientemente H o alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^4 es $-C(O)-N(^{Re})_2$, en donde cada R^e es independientemente H o alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, R^4 es $-C(O)-N(^{Re})_2$, en donde cada R^e es independientemente H o metilo. En algunas modalidades, R^4 es $-C(O)-NH_2$. En algunas modalidades, R^4 es $-C(O)-NH(CH_3)$. En algunas modalidades, R^4 es $-C(O)-N(CH_3)_2$. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0111] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es $-C(O)-N(R^e)_2$, en donde cada uno de R^e es independientemente H o heterociclo de 3-10 miembros, en donde el heterociclo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más oxo. En algunas modalidades, R^4 es $-C(O)-N(R^e)_2$, en donde cada uno de R^e es independientemente H o heterociclo de 3-6 miembros, en donde el heterociclo de 3-6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más oxo. En algunas modalidades, R^4 se selecciona del grupo que consiste en  y . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

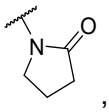
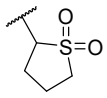
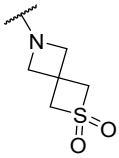
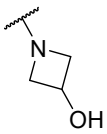
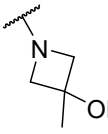
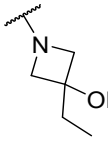
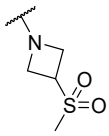
[0112] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es $-C(O)-N(R^e)_2$, en donde ambos R^e junto con el N al que están unidos se toman juntos para formar un heterociclilo de 3-10 miembros. En algunas modalidades R^4 es $-C(O)-N(R^e)_2$, en donde ambos R^e junto con el N al que están unidos se toman juntos para formar un heterociclilo de 3-10 miembros, en donde el heterociclilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más halo, oxo, -OH, NH_2, $-NH-S(O)_2-R^a$, o $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades R^4 es $-C(O)-N(R^e)_2$, en donde ambos R^e junto con el N al que están unidos se toman juntos para formar un heterociclilo de 3-7 miembros, en donde el heterociclilo de 3-7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más halo, oxo, -OH, NH_2, $NH-S(O)_2-R^a$, o $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades R^4 es $-C(O)-N(R^e)_2$, en donde ambos R^e junto con el N al

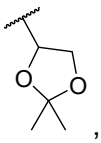
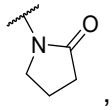
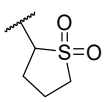
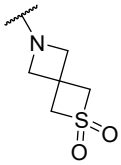
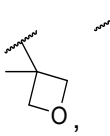
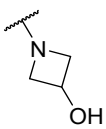
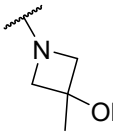
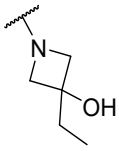
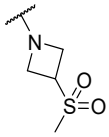
que están unidos se toman juntos para formar un heterociclilo de 3-7 miembros, en donde el heterociclilo de 3-7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más halo, oxo, -OH, $-NH_2$, $NH-S(O)_2-R^a$, o $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es metilo. En algunas modalidades, R^4 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  ,  , y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

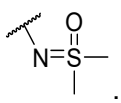
[0113] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más oxo o alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^4 es heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más oxo o alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^4 es heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más oxo o alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, R^4 se selecciona del grupo que consiste en  ,  , y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0114] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}, -OH, oxo o $-S(O)_2R^a$. En algunas modalidades, R^4 es heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}, -OH, oxo o $-S(O)_2R^a$. En algunas modalidades, R^4 es heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-3}, -OH, oxo o $-S(O)_2R^a$. En algunas modalidades, R^4 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o

tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0115] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}, -OH, oxo o $-S(O)_2R^a$. En algunas modalidades, R^4 es heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}, -OH, oxo o $-S(O)_2R^a$. En algunas modalidades, R^4 es heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-3}, -OH, oxo o $-S(O)_2R^a$. En algunas modalidades, R^4 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

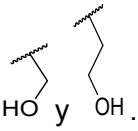
[0116] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}, -OH, oxo o $-S(O)_2R^a$. En algunas modalidades, R^4 es heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}, -OH, oxo o $-S(O)_2R^a$. En algunas modalidades, R^4 es heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-3}, -OH, oxo o $-S(O)_2R^a$. En algunas modalidades, R^4 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

[0117] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es $-NS(O)-(\text{alquilo } C_{1-6})_2$. En algunas modalidades, R^4 es $-NS(O)-(\text{alquilo } C_{1-3})_2$. En algunas modalidades, R^4 es  .

[0118] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es $-S(O)(\text{N-alquilo } C_{1-6})-(\text{alquilo } C_{1-6})$. En algunas modalidades, R^4 es $-S(O)(\text{N-alquilo } C_{1-3})-(\text{alquilo } C_{1-3})$. En algunas modalidades, R^4

es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0119] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es -CN. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0120] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es $-(CH_2)_qOH$, en donde q es un número entero de 0-6. R^4 es $-(CH_2)_qOH$, en donde q es un número entero de 0-2. En algunas modalidades, R^4 es -OH. En algunas modalidades, R^4 se selecciona del grupo que consiste en  y . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

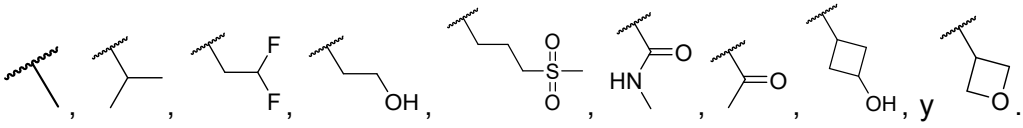
[0121] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es -C(O)-alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^4 es -C(O)-alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, R^4 es $-C(O)CH_3$. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0122] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es $-P(O)(\text{alquilo } C_{1-6})_2$. En algunas modalidades, R^4 es $-P(O)(\text{alquilo } C_{1-3})_2$. En algunas modalidades, R^4 es $-P(O)(CH_3)_2$. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

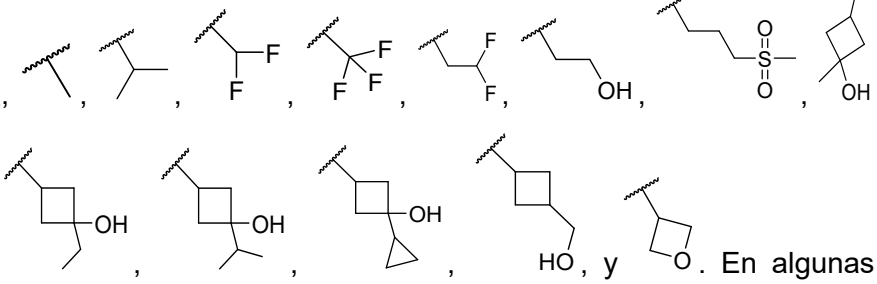
[0123] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, cada uno de X^1 y X^2 es independientemente N o $C(R^5)$. En algunas modalidades, cada uno de X^1 y X^2 es N. En algunas modalidades, cada uno de X^1 y X^2 es $C(R^5)$. En algunas modalidades, uno de X^1 y X^2 es CR^5, y el otro de X^1 y X^2 es N. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto

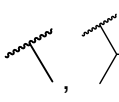
de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

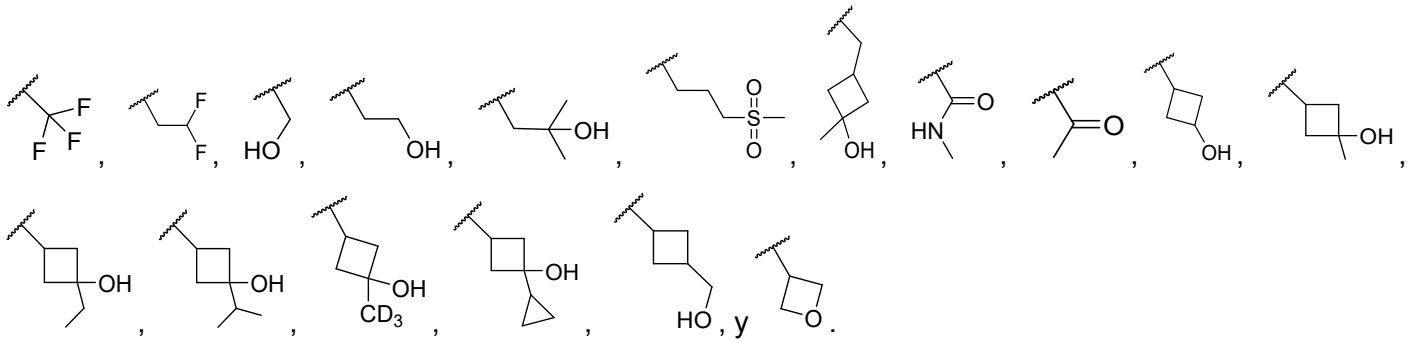
[0124] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, uno de X^1 y X^2 es CR^5, y el otro de X^1 y X^2 es C que se toma junto con R^4, y los átomos a los que están unidos, para formar un heterociclilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de R^b. En algunas modalidades, uno de X^1 y X^2 es CR^5, y el otro de X^1 y X^2 es C que se toma junto con R^4, y los átomos a los que están unidos, para formar un heterociclilo de 5-8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de R^b. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0125] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^b es halo, oxo, alquilo C_{1-6}, -C(O)-alquilo C_{1-6}, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)-N(alquilo C_{1-6})$_2$, -$S(O)_2$-R^a, cicloalquilo C_{3-10}, y heterociclilo de 3-10 miembros, en donde el alquilo C_{1-6} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más halo, OH, o -$S(O)_2$-alquilo C_{1-6}, y el cicloalquilo C_{3-10} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, R^b es halo, oxo, alquilo C_{1-3}, -C(O)-alquilo C_{1-3}, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(alquilo C_{1-3}), -C(O)-N(alquilo C_{1-3})$_2$, -$S(O)_2$-R^a, cicloalquilo C_{3-6}, y heterociclilo de 3-6 miembros, en donde el alquilo C_{1-3} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más halo, OH, o -$S(O)_2$-alquilo C_{1-3}, y el cicloalquilo C_{3-6} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, R^b se selecciona del grupo que consiste en oxo, -$S(O)_2CH_3$,  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

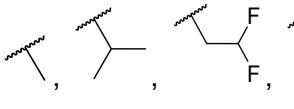
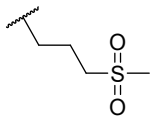
[0126] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^b se selecciona, independientemente en cada aparición, del grupo que consiste en halo, oxo, alquilo C_{1-6}, -C(O)-alquilo C_{1-6}, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)-N(alquilo C_{1-6})$_2$, -$S(O)_2$-R^a, cicloalquilo C_{3-10}, y heterociclilo de 3-10 miembros, en donde el alquilo C_{1-6} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más halo, OH, -$S(O)_2$-alquilo C_{1-6}, o cicloalquilo C_{3-10}, en donde el cicloalquilo C_{3-10} del alquilo C_{1-6} de R^b está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6} u -OH, y el cicloalquilo C_{3-10} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, cicloalquilo C_{3-10}, o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} del cicloalquilo C_{3-10} de R^b está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, R^b se selecciona, independientemente en cada aparición, del grupo que consiste en halo, oxo, alquilo C_{1-3}, -C(O)-

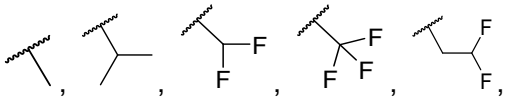
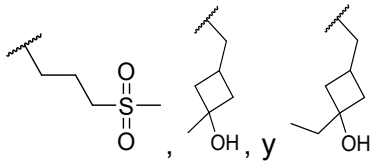
alquilo C_{1-3}, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(alquilo C_{1-3}), -C(O)-N(alquilo C_{1-3})$_2$, -$S(O)_2$-R^a, cicloalquilo C_{3-6}, y heterociclilo de 3-6 miembros, en donde el alquilo C_{1-3} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más halo, OH, -$S(O)_2$-alquilo C_{1-3}, o cicloalquilo C_{3-6}, en donde el cicloalquilo C_{3-6} del alquilo C_{1-3} de R^b está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-3} u -OH, y el cicloalquilo C_{3-6} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, cicloalquilo C_{3-6}, o alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} del cicloalquilo C_{3-6} de R^b está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, R^b se selecciona del grupo que consiste en oxo, -$S(O)_2CH_3$,  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0127] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^b se selecciona, independientemente en cada aparición, del grupo que consiste en -OH, halo, oxo, alquilo C_{1-6}, -C(O)-alquilo C_{1-6}, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)-N(alquilo C_{1-6})$_2$, -$S(O)_2$-R^a, cicloalquilo C_{3-10}, y heterociclilo de 3-10 miembros, en donde el alquilo C_{1-6} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más halo, OH, -$S(O)_2$-alquilo C_{1-6}, o cicloalquilo C_{3-10}, en donde el cicloalquilo C_{3-10} del alquilo C_{1-6} de R^b está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6} u -OH, y el cicloalquilo C_{3-10} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, cicloalquilo C_{3-10}, o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} del cicloalquilo C_{3-10} de R^b está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más -OH, deuterio, o halo. En algunas modalidades, R^b se selecciona, independientemente en cada aparición, del grupo que consiste en -OH, halo, oxo, alquilo C_{1-3}, -C(O)-alquilo C_{1-3}, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(alquilo C_{1-3}), -C(O)-N(alquilo C_{1-3})$_2$, -$S(O)_2$-R^a, cicloalquilo C_{3-6}, y heterociclilo de 3-6 miembros, en donde el alquilo C_{1-3} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más halo, OH, -$S(O)_2$-alquilo C_{1-3}, o cicloalquilo C_{3-6}, en donde el cicloalquilo C_{3-6} del alquilo C_{1-3} de R^b está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-3} u -OH, y el cicloalquilo C_{3-6} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, cicloalquilo C_{3-6}, o alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} del cicloalquilo C_{3-6} de R^b está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más -OH, deuterio, o halo. En algunas modalidades, R^b se selecciona del grupo que consiste en -OH, oxo, -$S(O)_2CH_3$,  ,

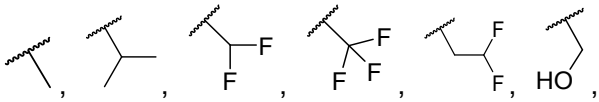
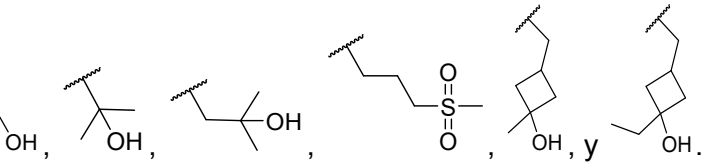


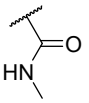
[0128] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^b es oxo. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0129] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^b es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^b es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más halo, OH, o -$S(O)_2$-alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^b es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más halo, OH, o -$S(O)_2$-alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, R^b se selecciona del grupo que consiste en  y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0130] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^b es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, el alquilo C_{1-6} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más halo, OH, -$S(O)_2$-alquilo C_{1-6}, o cicloalquilo C_{3-10}, en donde el cicloalquilo C_{3-10} del alquilo C_{1-6} de R^b está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6} u -OH. En algunas modalidades, R^b es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más halo, OH, -$S(O)_2$-alquilo C_{1-3}, o cicloalquilo C_{3-6}, en donde el cicloalquilo C_{3-6} del alquilo C_{1-3} de R^b está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-3} u -OH. En algunas modalidades, R^b se selecciona del grupo que consiste en  ,  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento

también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

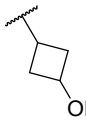
[0131] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^b es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, el alquilo C_{1-6} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más halo, OH, -$S(O)_2$-alquilo C_{1-6}, o cicloalquilo C_{3-10}, en donde el cicloalquilo C_{3-10} del alquilo C_{1-6} de R^b está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6} u -OH. En algunas modalidades, R^b es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más halo, OH, -$S(O)_2$-alquilo C_{1-3}, o cicloalquilo C_{3-6}, en donde el cicloalquilo C_{3-6} del alquilo C_{1-3} de R^b está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-3} u -OH. En algunas modalidades, R^b se selecciona del grupo que consiste en  ,  , y .

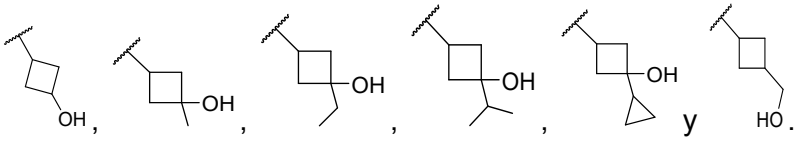
[0132] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^b es -C(O)-NH(alquilo C_{1-6}). En algunas modalidades, R^b es -C(O)-NH(alquilo C_{1-3}). En algunas modalidades, R^b es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

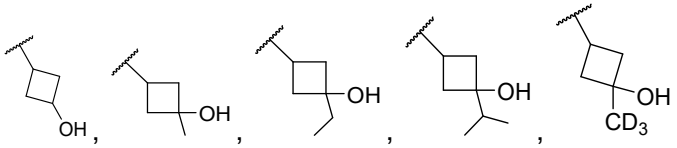
[0133] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^b es -C(O)-alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^b es -C(O)-alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, R^b es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0134] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^b es -$S(O)_2$-R^a, en donde R^a es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^b es -$S(O)_2$-R^a, en donde R^a es alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, R^b es -$S(O)_2$-R^a, R^a es metilo. En algunas modalidades, R^b es -$S(O)_2CH_3$. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de

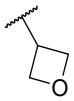
los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0135] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^b es cicloalquilo C_{3-10} está opcionalmente sustituido con uno o más –OH. En algunas modalidades, R^b es cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con uno o más –OH. En algunas modalidades, R^b es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0136] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^b es cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno o más -OH, cicloalquilo C_{3-10}, o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más –OH. En algunas modalidades, R^b es cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más -OH, cicloalquilo C_{3-6}, o alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más –OH. En algunas modalidades, R^b se selecciona del grupo que consiste en  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

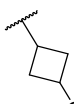
[0137] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^b es cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno o más -OH, cicloalquilo C_{3-10}, o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más -OH, deuterio, o halo. En algunas modalidades, R^b es cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más -OH, cicloalquilo C_{3-6}, o alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más -OH, deuterio, o halo. En algunas modalidades, R^b se selecciona del grupo que consiste en  ,  , y .

[0138] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de

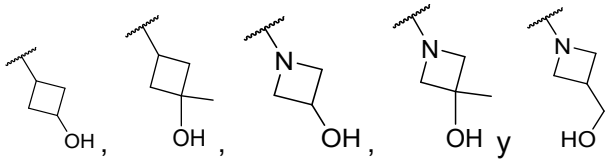
este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^b es heterociclilo de 3-10 miembros. En algunas modalidades, R^b es heterociclilo de 3-6 miembros. En algunas modalidades, R^b es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0139] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, uno de X^1 y X^2 es CR^5, y el otro de X^1 y X^2 es C que se toma junto con R^4, y los átomos a los que están unidos, para formar un heteroarilo de 5-10 miembros. En algunas modalidades, uno de X^1 y X^2 es CR^5, y el otro de X^1 y X^2 es C que se toma junto con R^4, y los átomos a los que están unidos, para formar un heteroarilo de 5-6 miembros. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0140] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, uno de X^1 y X^2 es CR^5, y el otro de X^1 y X^2 es C que se toma junto con R^4, y los átomos a los que están unidos, para formar un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^c. En algunas modalidades, uno de X^1 y X^2 es CR^5, y el otro de X^1 y X^2 es C que se toma junto con R^4, y los átomos a los que están unidos, para formar un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de R^c. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0141] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^c es halo, alquilo C_{1-6}, -C(O)-alquilo C_{1-6}, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)-N(alquilo C_{1-6})$_2$, -$S(O)_2$-R^a, cicloalquilo C_{3-10}, y heterociclilo de 3-10 miembros, en donde el alquilo C_{1-6} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -$S(O)_2$-alquilo C_{1-6}, y el cicloalquilo C_{3-10} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, R^c es halo, alquilo C_{1-3}, -C(O)-alquilo C_{1-3}, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(alquilo C_{1-3}), -C(O)-N(alquilo C_{1-3})$_2$, -$S(O)_2$-R^a, cicloalquilo C_{3-6}, y heterociclilo de 3-6 miembros, en donde el alquilo C_{1-6} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -$S(O)_2$-alquilo C_{1-3}, y el cicloalquilo C_{3-6} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, R^c se selecciona del grupo que consiste en metilo, isopropilo, -$S(O)_2CH_3$, y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este

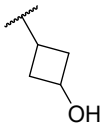
documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

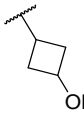
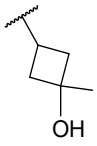
[0142] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^c se selecciona, independientemente en cada aparición, del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-6}, -C(O)-alquilo C_{1-6}, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)-N(alquilo C_{1-6})$_2$, -$S(O)_2$-R^a, cicloalquilo C_{3-10}, y heterociclilo de 3-10 miembros, en donde el alquilo C_{1-6} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -$S(O)_2$-alquilo C_{1-6}, el cicloalquilo C_{3-10} de R^c opcionalmente sustituido con uno o más –OH, o alquilo C_{1-6}, y el heterociclilo de 3-10 miembros de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, R^c se selecciona, independientemente en cada aparición, del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-3}, -C(O)-alquilo C_{1-3}, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(alquilo C_{1-3}), -C(O)-N(alquilo C_{1-3})$_2$, -$S(O)_2$-R^a, cicloalquilo C_{3-6}, y heterociclilo de 3-6 miembros, en donde el alquilo C_{1-3} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -$S(O)_2$-alquilo C_{1-3}, el cicloalquilo C_{3-6} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más –OH, o alquilo C_{1-3}, y el heterociclilo de 3-6 miembros de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, o alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, R^c se selecciona del grupo que consiste en metilo, isopropilo, -$S(O)_2CH_3$, y,  , , , y . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

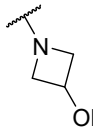
[0143] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^c es alquilo C_{1-6}, -$S(O)_2$-R^a. En algunas modalidades, R^c es alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, R^c es metilo. En algunas modalidades, R^c es isopropilo. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0144] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^c es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más -$S(O)_2$-R^a, en donde R^a es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^c es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más -$S(O)_2$-R^a, en donde R^a es alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, R^c es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más -$S(O)_2$-R^a, en donde R^a es metilo. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula

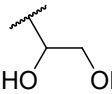
(I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0145] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^c es cicloalquilo C_{3-10} está opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, R^c es cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, R^c es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0146] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^c es cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno o más -OH, o alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^c es cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más -OH, o alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, R^c se selecciona del grupo que consiste en  , y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0147] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^c es heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más -OH, o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, R^c es heterociclilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más -OH, o alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, R^c se selecciona del grupo que consiste en  ,  y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0148] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^5 es, independientemente en cada aparición, H halo, -CN, heterociclilo de 3-10 miembros, alquilo C_{1-6}, o alcoxi -C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, u -OH y en donde el alcoxi C_{1-6} está

opcionalmente sustituido con uno o más halo. En algunas modalidades, R^5 es, independientemente en cada aparición, H, halo, -CN, heterociclilo de 3-6 miembros, alquilo C_{1-3}, o alcoxi C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, u -OH y en donde el alcoxi C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más halo. En algunas modalidades, R^5 se selecciona del grupo que consiste en H, Cl, F, -CN,  ,  ,  ,  ,  y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

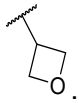
[0149] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^5 es H. En algunas variaciones proporcionadas en este documento también se aplican a un compuesto de fórmula (I'), o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

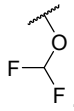
[0150] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^5 es halo. En algunas modalidades, R^5 es Cl, o F. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0151] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^5 es -CN. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0152] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^5 es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^5 es alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, R^5 es metilo. En algunas modalidades, R^5 es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, u -OH. En algunas modalidades, R^5 es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, u -OH. En algunas modalidades, R^5 es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más flúor, u -OH. En algunas modalidades, R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en metilo,  ,  ,  y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier

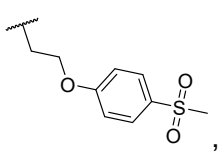
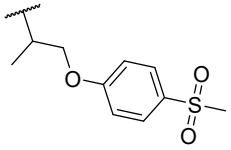
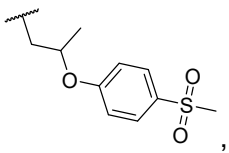
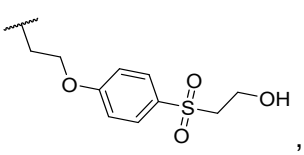
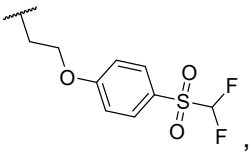
variación o modalidad de este.

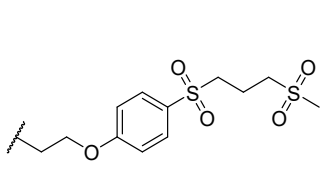
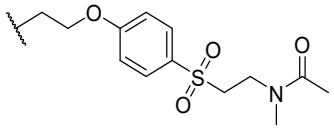
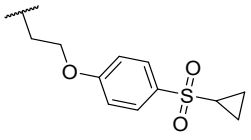
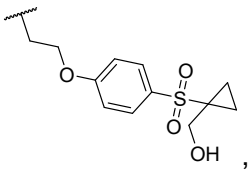
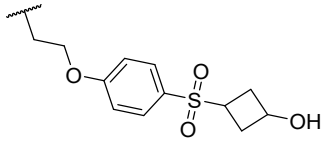
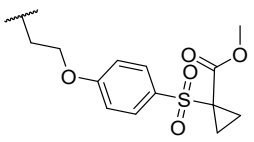
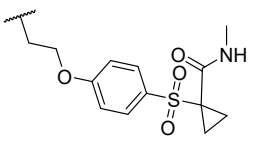
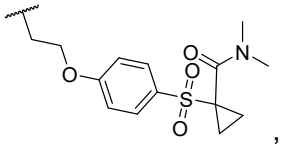
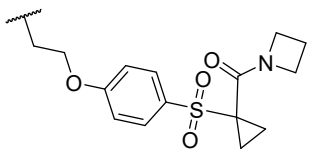
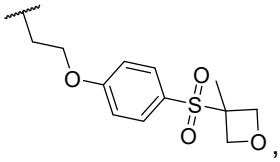
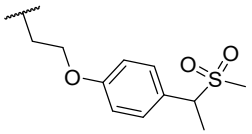
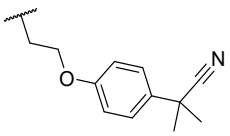
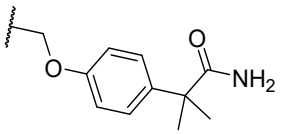
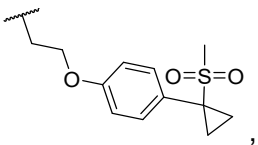
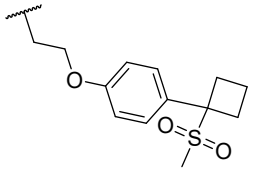
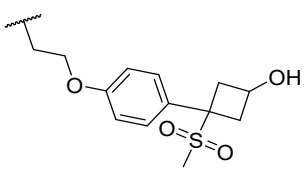
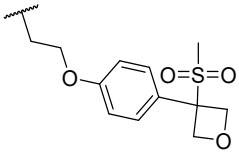
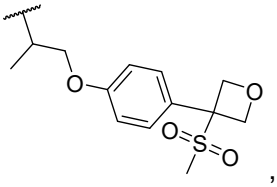
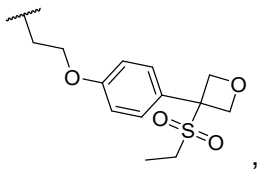
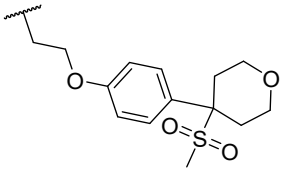
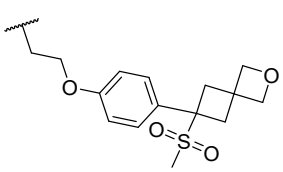
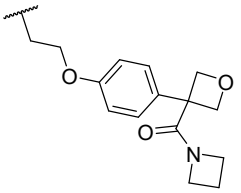
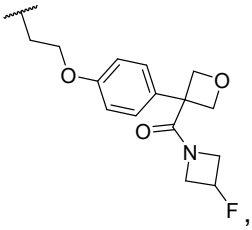
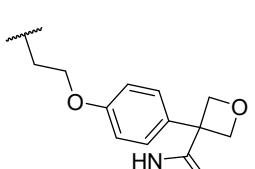
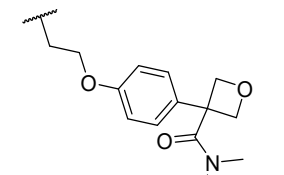
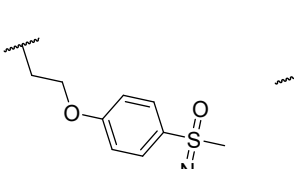
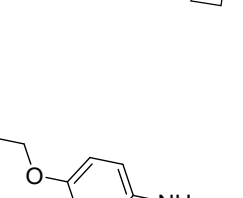
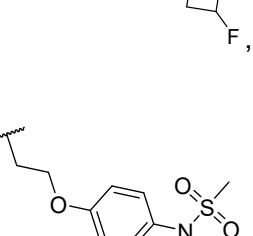
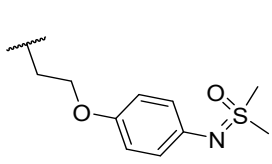
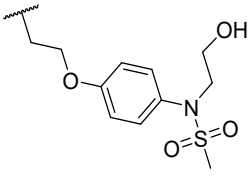
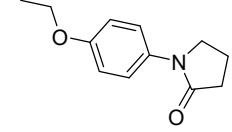
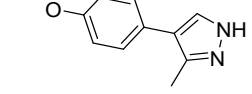
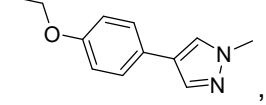
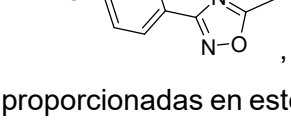
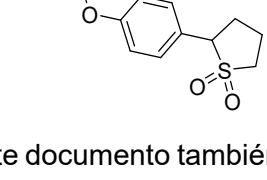
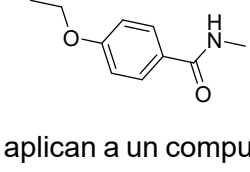
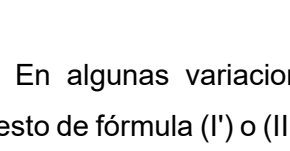
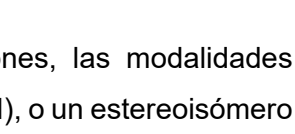
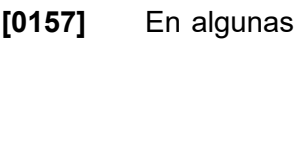
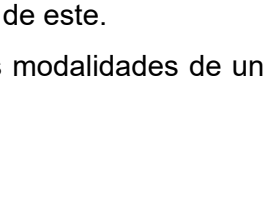
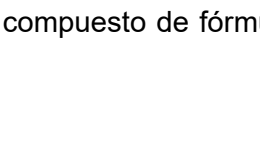
[0153] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^5 es heterociclilo de 3-10 miembros. En algunas modalidades, R^5 es heterociclilo de 3-6 miembros. En algunas modalidades, R^5 es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0154] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^5 es alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más halo. En algunas modalidades, R^5 es alcoxi C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más halo. En algunas modalidades, R^5 es alcoxi C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más flúor. En algunas modalidades, R^5 es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0155] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^6 y R^7 son cada uno independientemente H o halo. En algunas modalidades, R^6 y R^7 son cada uno independientemente H o flúor. En algunas modalidades, cada uno de R^6 y R^7 es H. En algunas modalidades, cada uno de R^6 y R^7 es flúor. En algunas modalidades, uno de R^6 y R^7 es H y el otro de R^6 y R^7 es flúor. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

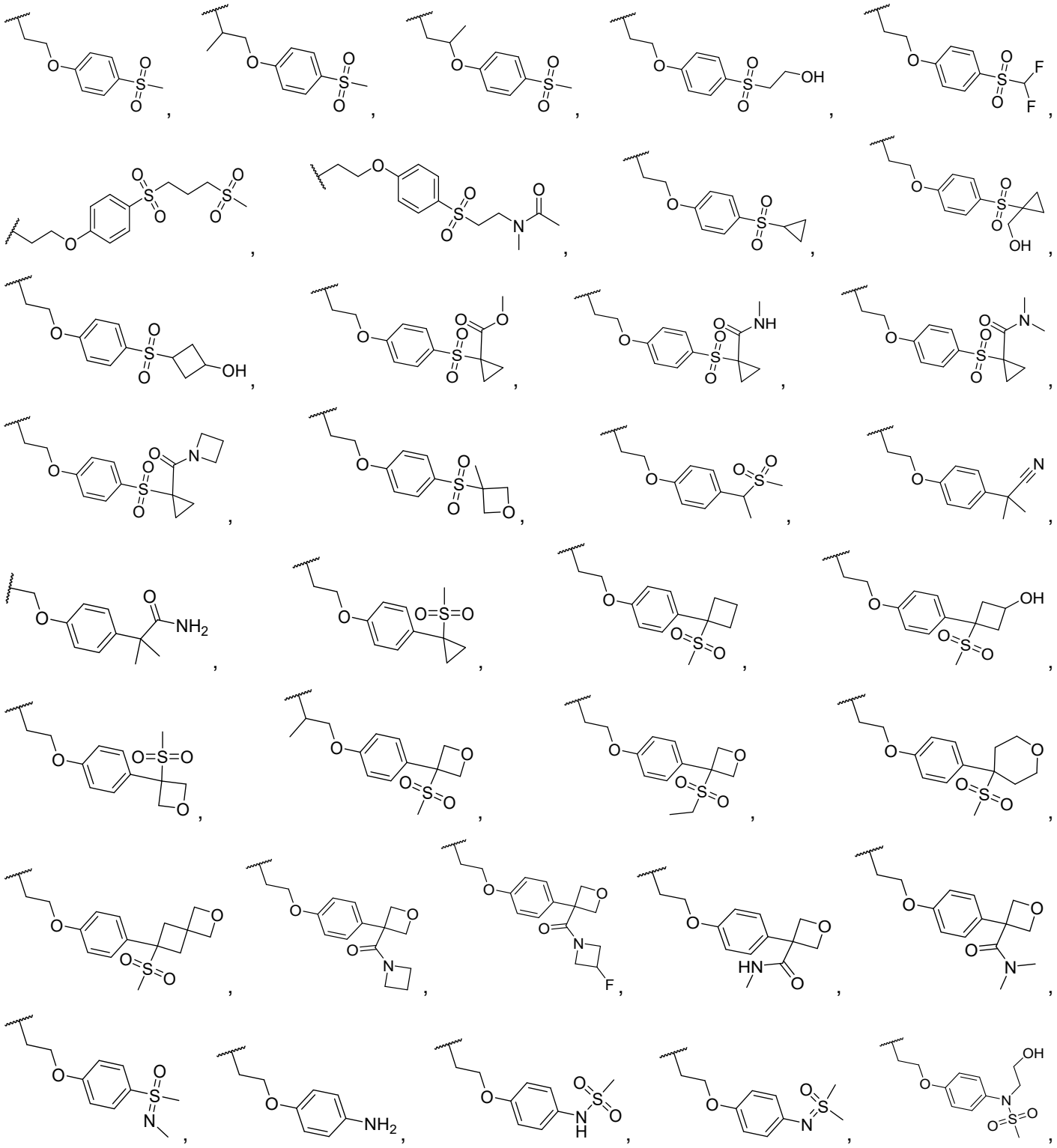
[0156] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^1, L^2, y el anillo con L^3, R^4, R^6, y R^7 juntos forman un fenilo bi-sustituido con un grupo unido en la posición para relativa a la unión de fenilo con L^2. En algunas modalidades, el fenilo bi-sustituido se selecciona del grupo que consiste en

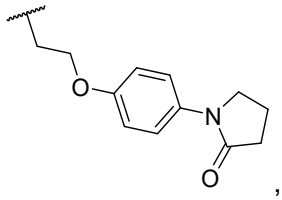
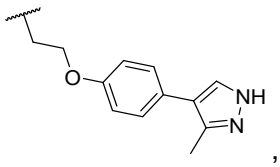
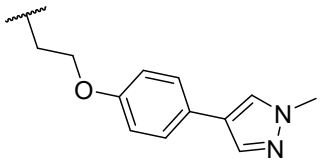
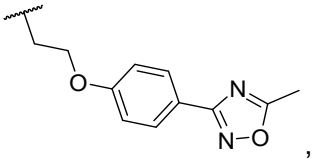
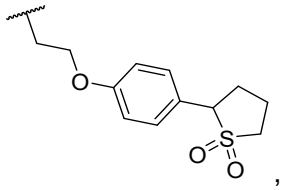
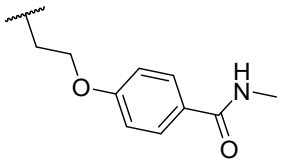
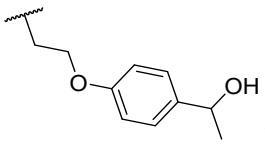
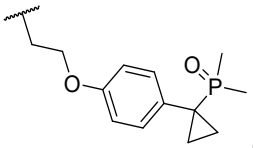
 ,  ,  ,  ,  ,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
5

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

y

. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero
10 o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

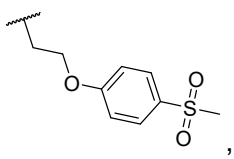
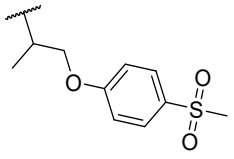
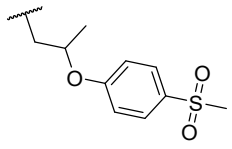
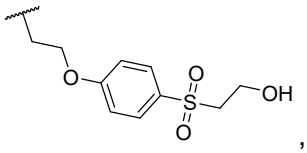
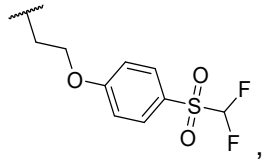
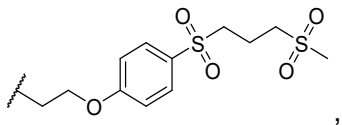
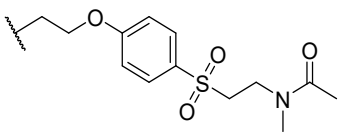
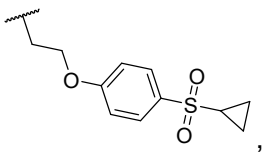
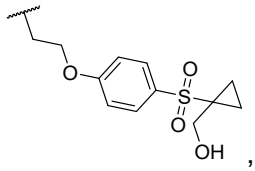
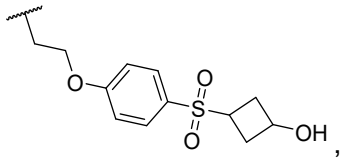
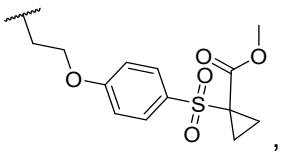
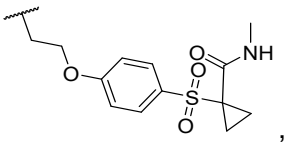
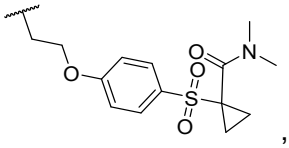
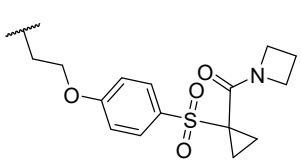
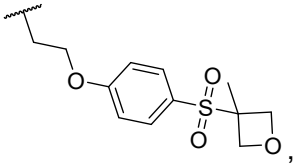
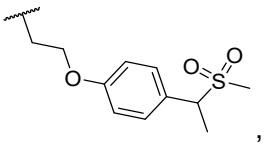
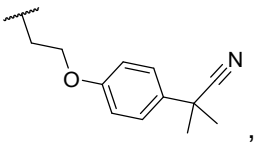
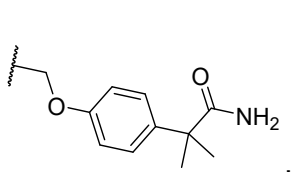
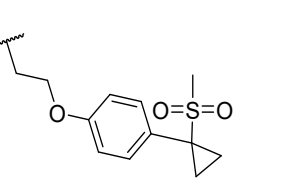
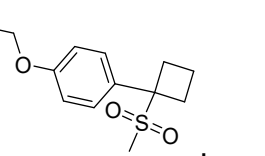
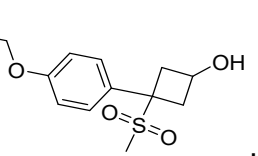
[0157] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de

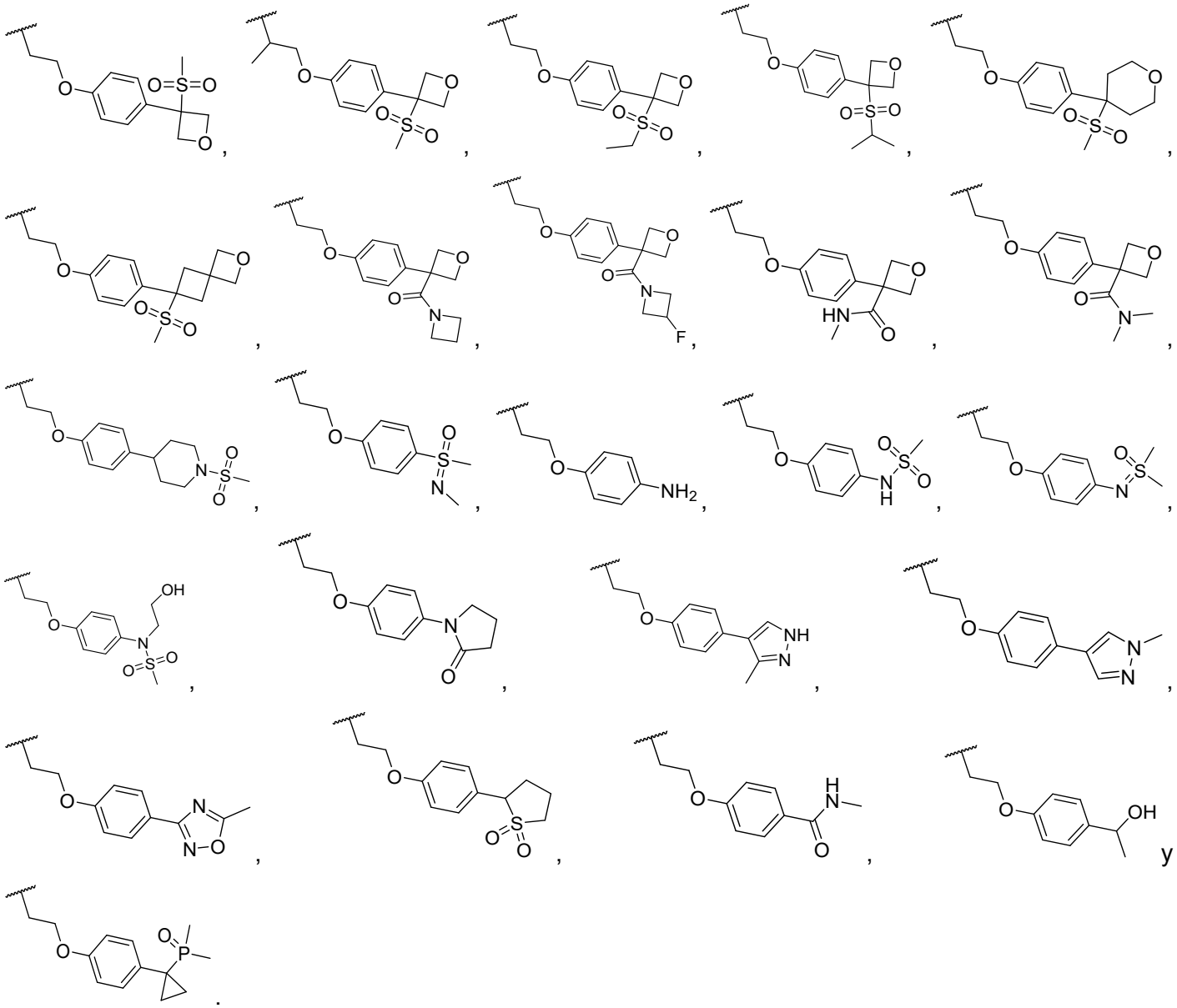
este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^1, L^2, y el anillo con L^3, R^4, R^6, y R^7 juntos forman un fenilo bi-sustituido con un grupo unido en la posición para relativa a la unión de fenilo con L^2. En algunas modalidades, el fenilo bi-sustituido se selecciona del grupo que consiste en



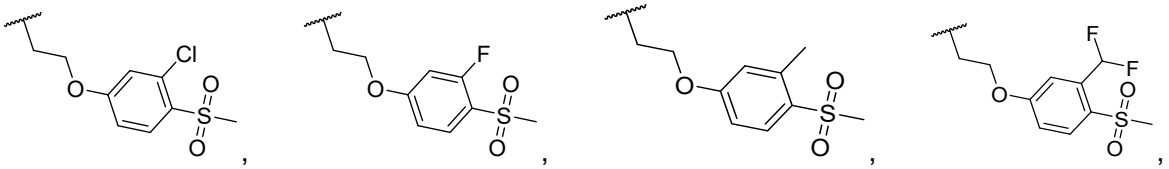







y

. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

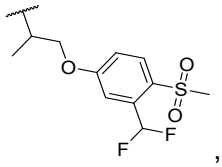
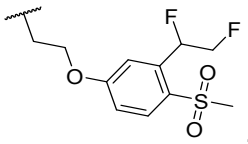
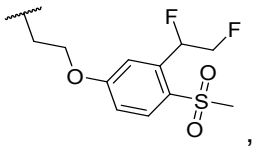
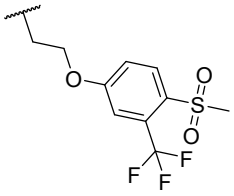
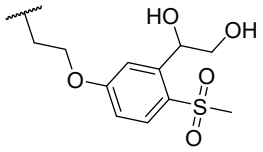
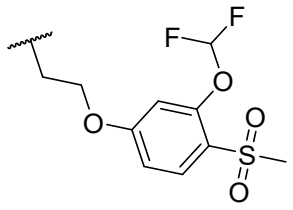
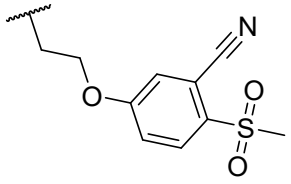
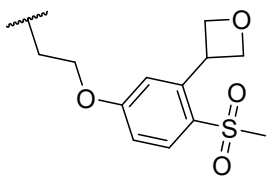
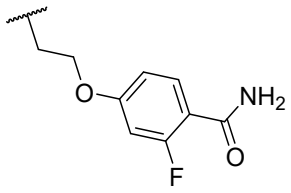
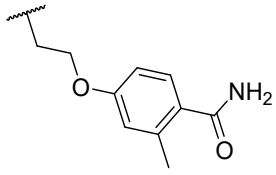
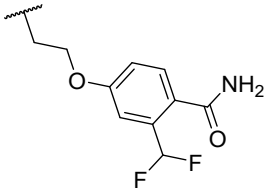
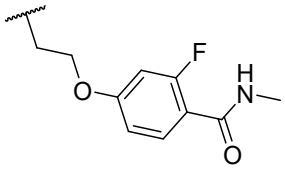
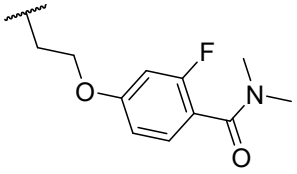
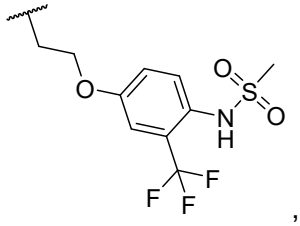
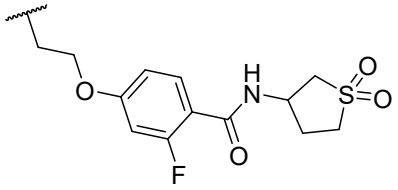
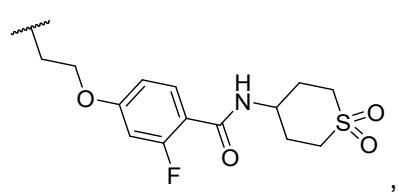
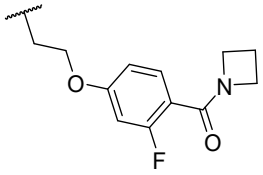
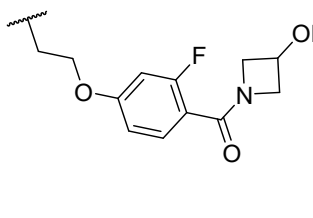
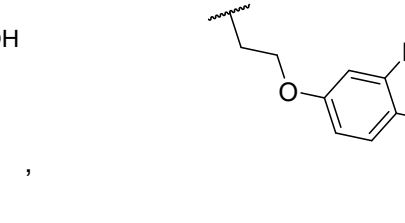
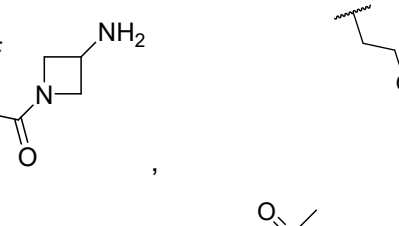
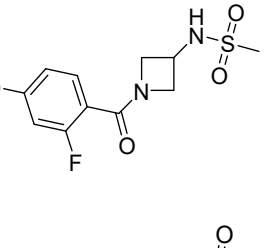
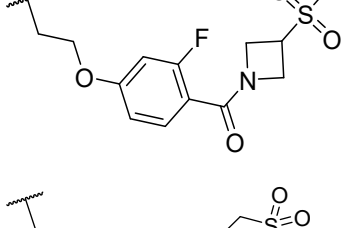
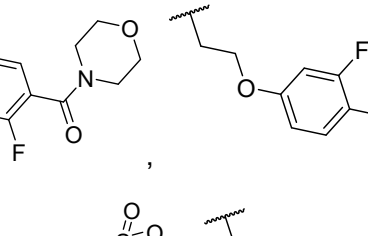
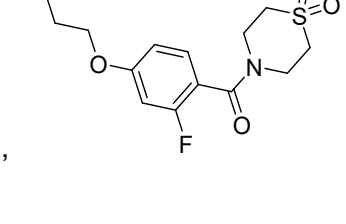
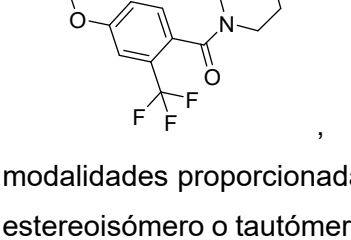
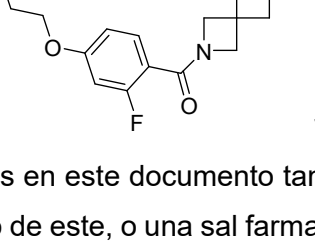
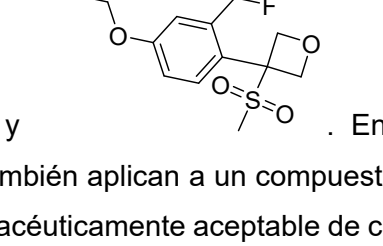
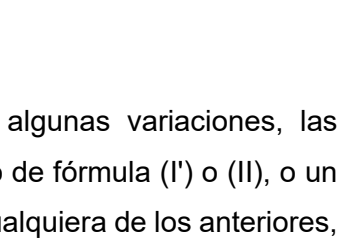
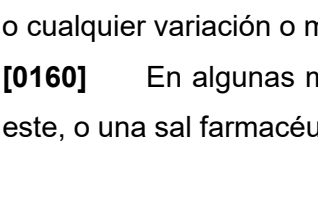
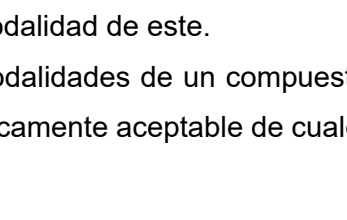
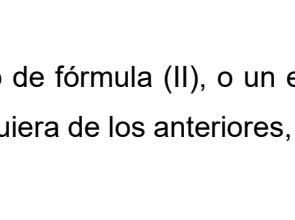
[0158] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^1, L^2, y el anillo con L^3, R^4, R^6, y R^7 juntos forman un fenilo bi-sustituido con un grupo unido en la posición para relativa a la unión de fenilo con L^2. En algunas modalidades, el fenilo bi-sustituido se selecciona del grupo que consiste en



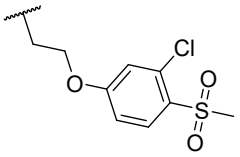
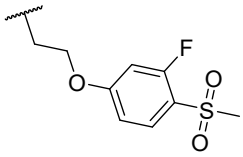
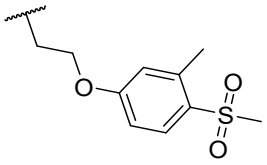
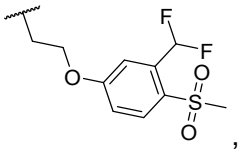
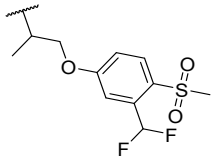
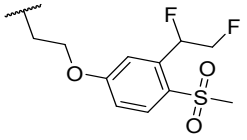
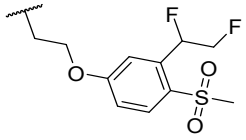
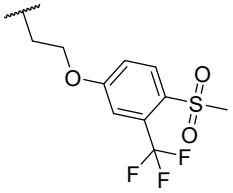
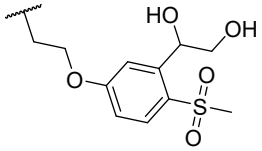
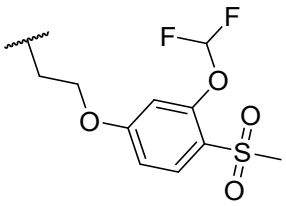
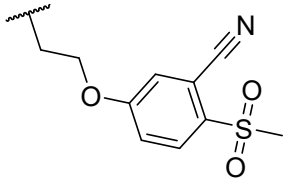
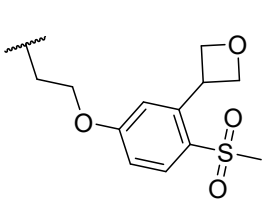
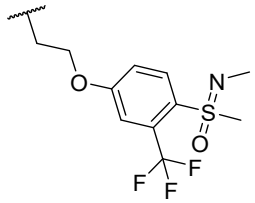
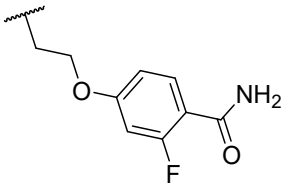
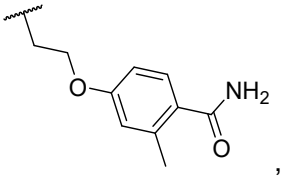
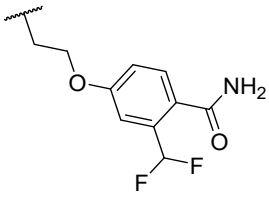
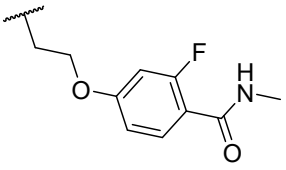
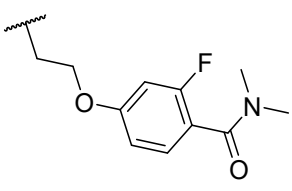
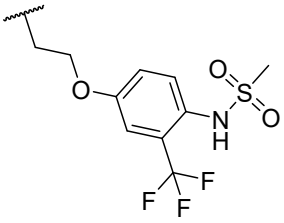
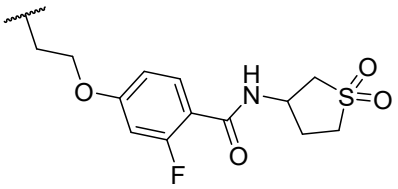
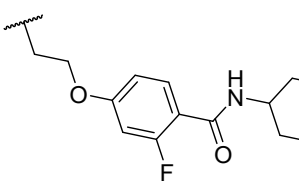
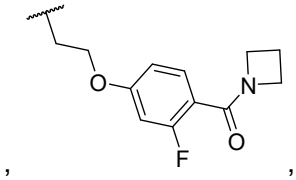
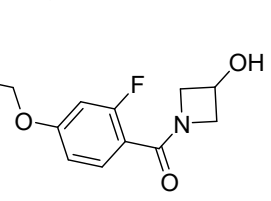
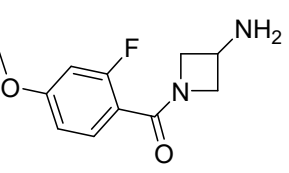
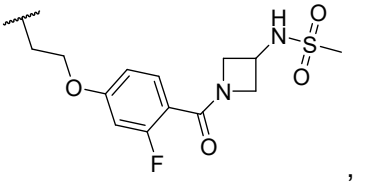
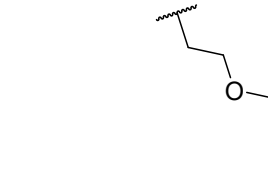
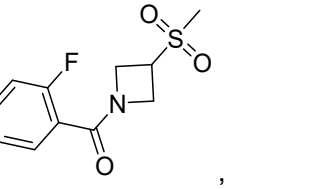
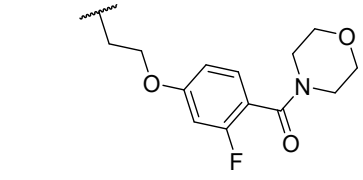
[0159] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^1, L^2, y el anillo con L^3, R^4, R^6, y R^7 juntos forman un fenilo tri-sustituido con dos grupos unidos en un meta, y las posiciones para relativas a la unión de fenilo con L^2. En algunas modalidades, el fenilo tri-sustituido se selecciona del grupo que consiste en

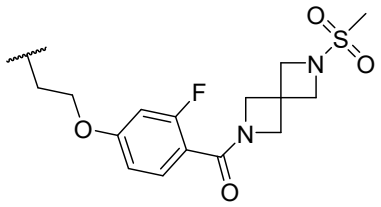
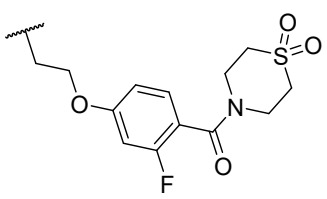
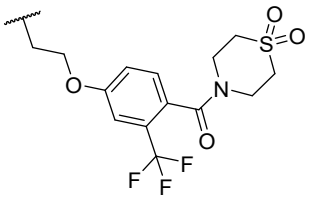
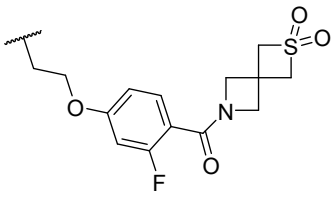
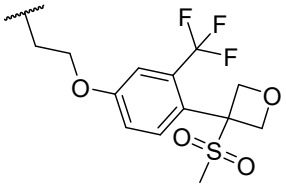


y . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

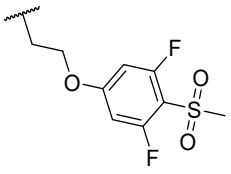
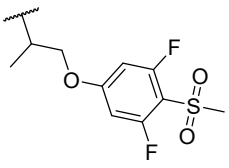
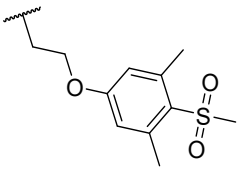
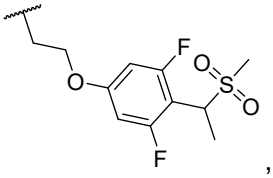
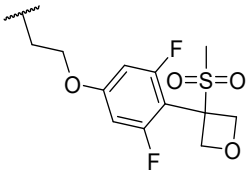
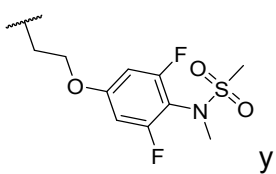
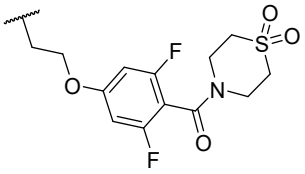
[0160] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^1, L^2, y el anillo con L^3, R^4, R^6,

y R^7 juntos forman un fenilo tri-sustituido con dos grupos unidos en un meta, y las posiciones para relativas a la unión de fenilo con L^2. En algunas modalidades, el fenilo tri-sustituido se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , .

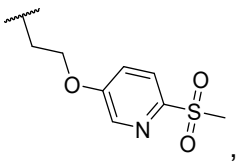
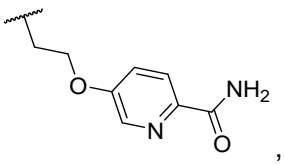
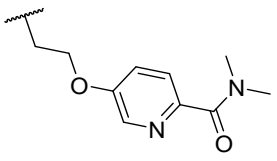
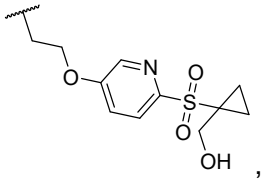
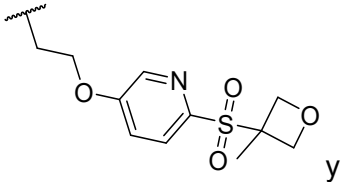
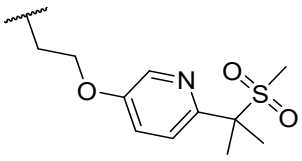
y .

[0161] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^1, L^2, y el anillo con L^3, R^4, R^6, y R^7 juntos forman un fenilo tetra-sustituido con tres grupos unidos en el meta, y las posiciones para relativas a la unión de fenilo con L^2. En algunas modalidades, el fenilo tetra-sustituido se selecciona del grupo que consiste en

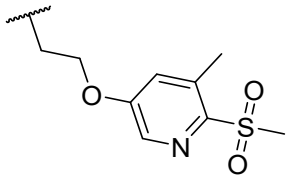
. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

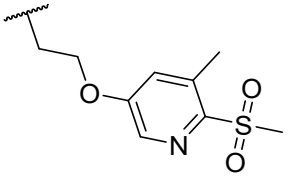
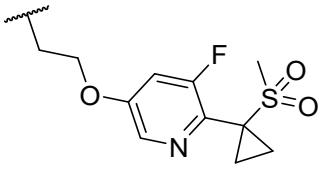
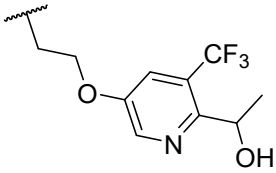
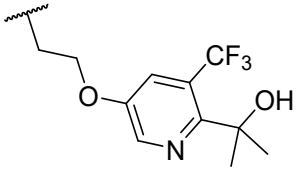
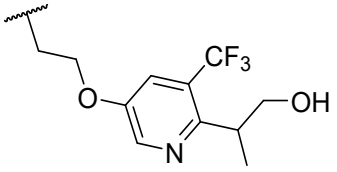
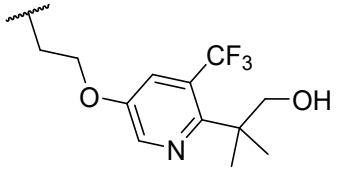
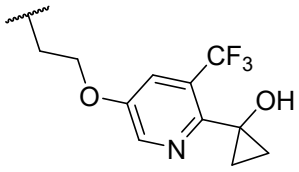
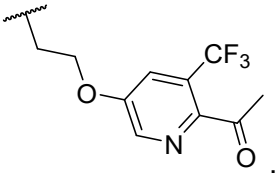
[0162] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^1, L^2, y el anillo con L^3, R^4, R^6, y R^7 juntos forman una piridina bi-sustituida con un grupo unido en la posición para relativa a la unión de piridina con L^2. En algunas modalidades, la piridina bi-sustituida se selecciona del grupo que consiste en

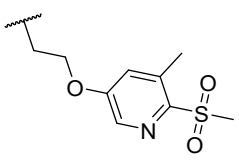
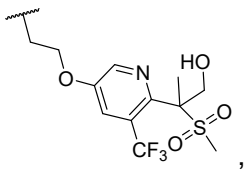
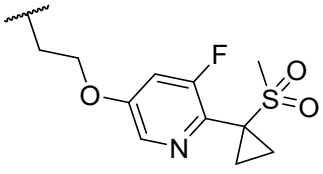
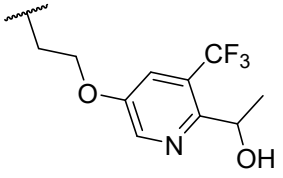







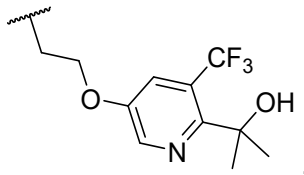
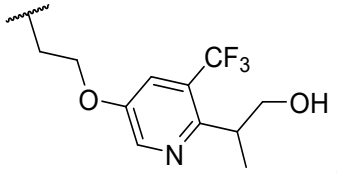
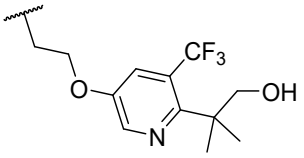
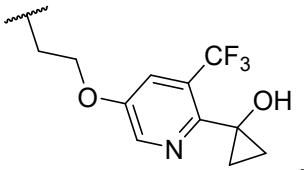
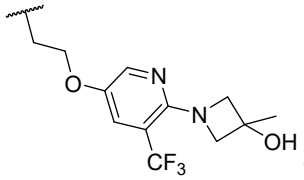
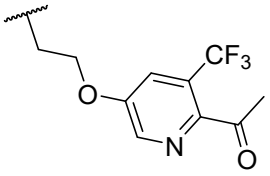
y . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas

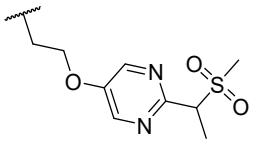
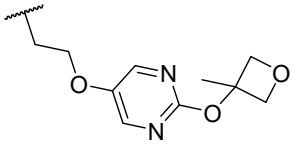
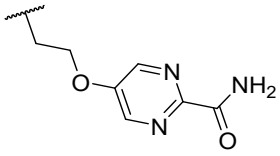
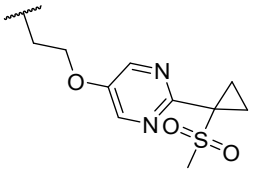
en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

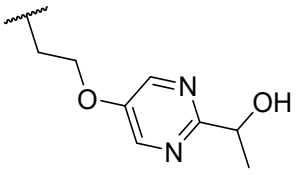
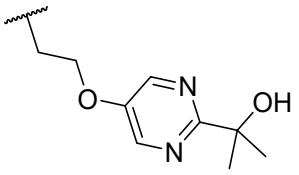
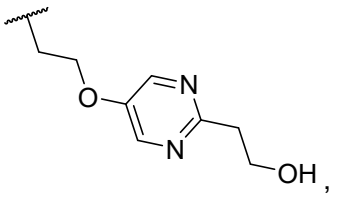
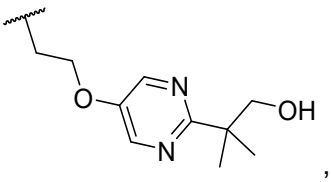
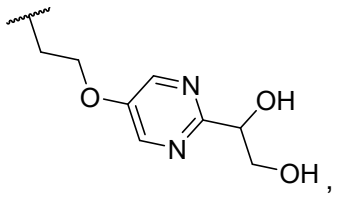
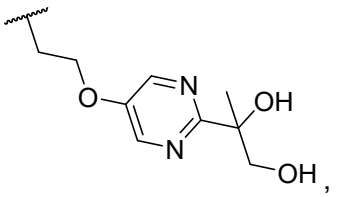
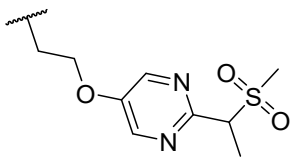
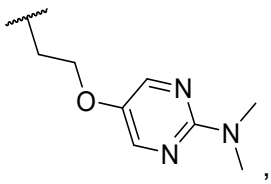
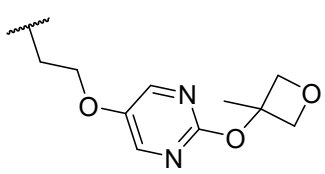
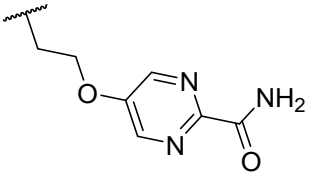
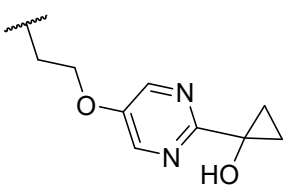
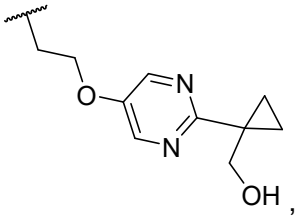
[0163] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^1, L^2, y el anillo con L^3, R^4, R^6, y R^7 juntos forman una piridina tri-sustituida con dos grupos unidos en el meta, y las posiciones para relativas a la unión de piridina con L^2. En algunas modalidades, la piridina tri-sustituida es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

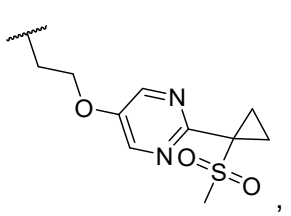
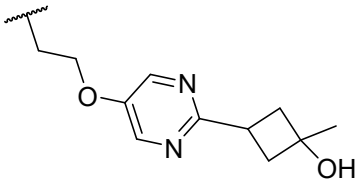
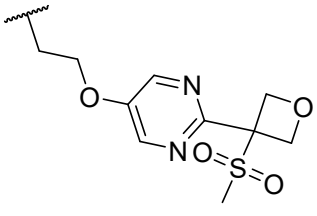
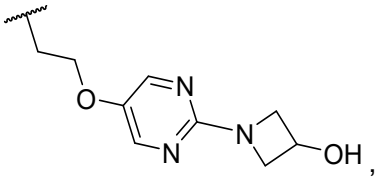
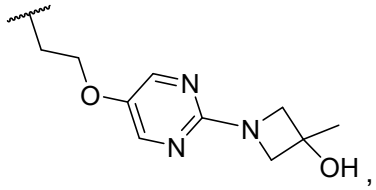
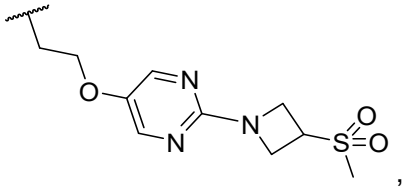
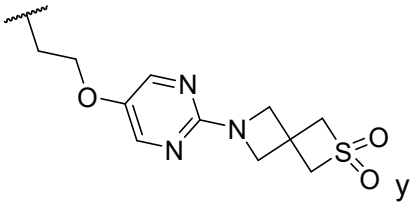
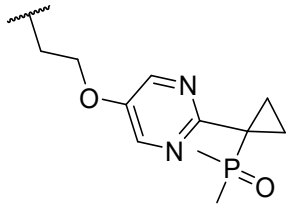
[0164] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^1, L^2, y el anillo con L^3, R^4, R^6, y R^7 juntos forman una piridina tri-sustituida con dos grupos unidos en el meta, y las posiciones para relativas a la unión de piridina con L^2. En algunas modalidades, la piridina tri-sustituida se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0165] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^1, L^2, y el anillo con L^3, R^4, R^6, y R^7 juntos forman una piridina tri-sustituida con dos grupos unidos en el meta, y las posiciones para relativas a la unión de piridina con L^2. En algunas modalidades, la piridina tri-sustituida se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,

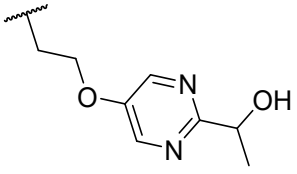
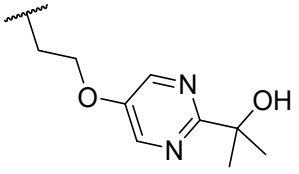
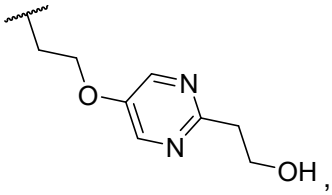
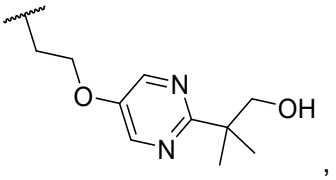
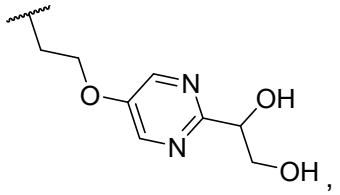
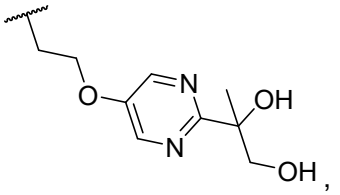
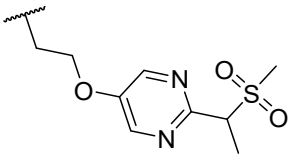
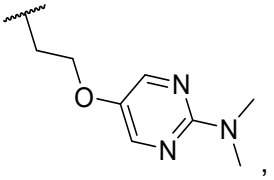
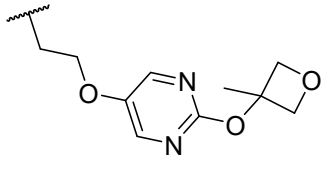
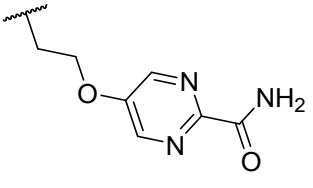
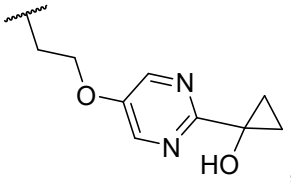
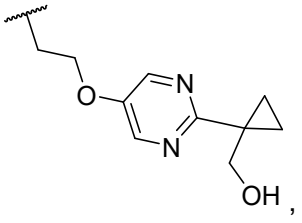





y

.

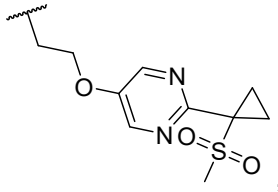
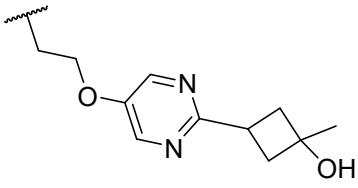
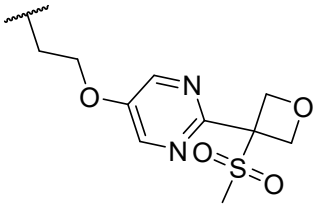
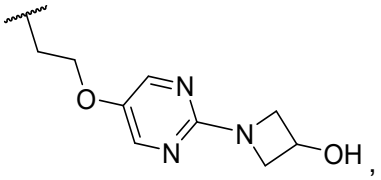
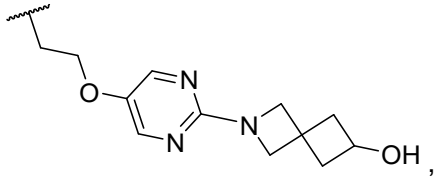
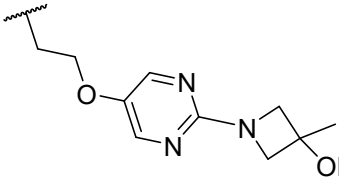
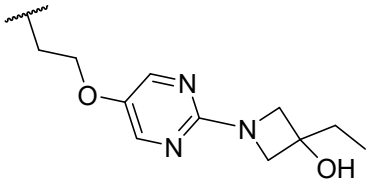
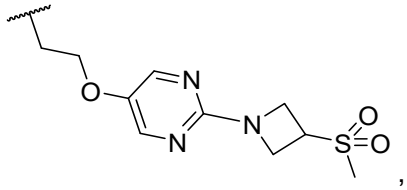
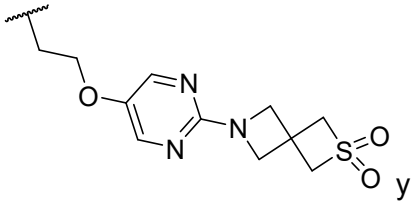
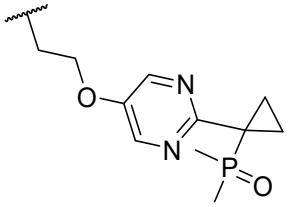
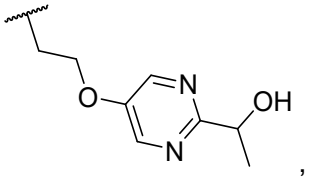
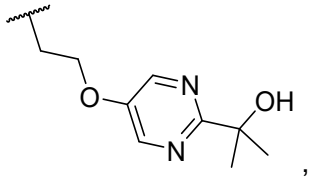
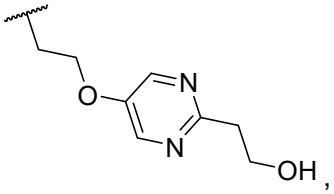
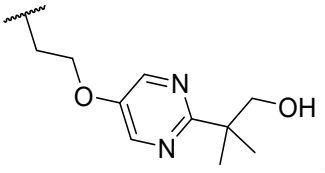
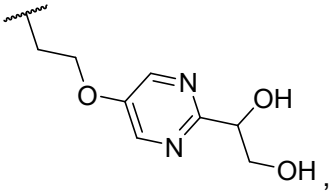
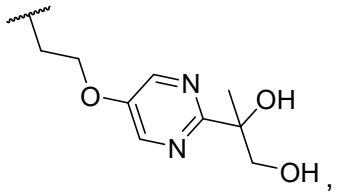
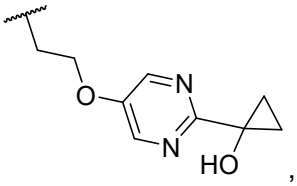
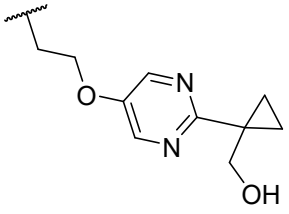
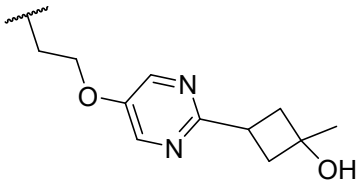
[0166] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^1, L^2, y el anillo con L^3, R^4, R^6, y R^7 juntos forman una pirimidina bi-sustituida con dos grupos unidos en la posición para relativa a la unión de pirimidina con L^2. En algunas modalidades, la pirimidina bi-sustituida se selecciona del grupo que consiste en

,

,

y

. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0167] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^1, L^2, y el anillo con L^3, R^4, R^6, y R^7 juntos forman una pirimidina bi-sustituida con dos grupos unidos en la posición para relativa a la unión de pirimidina con L^2. En algunas modalidades, la pirimidina bi-sustituida se selecciona del grupo que consiste en

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

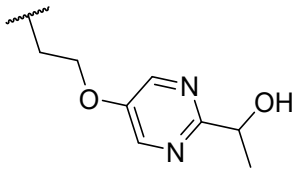
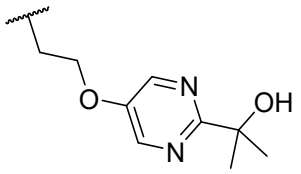
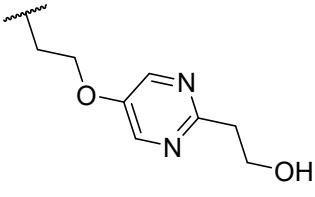
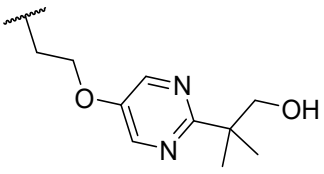
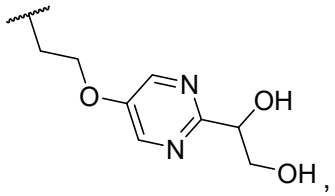
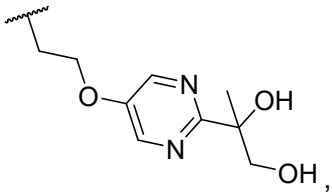
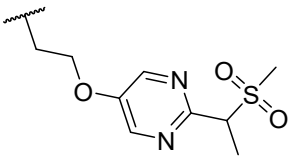
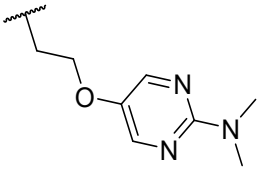
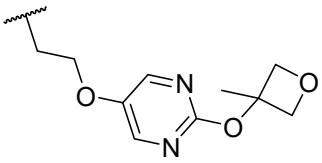
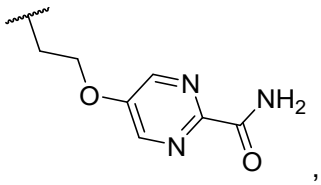
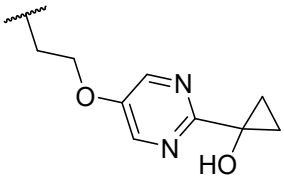
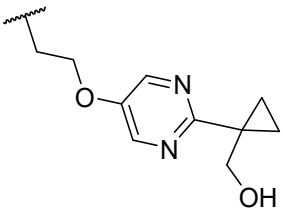
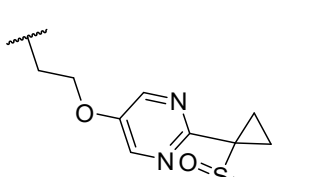
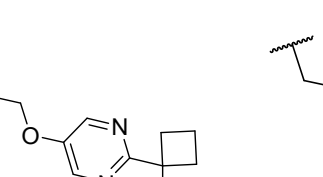
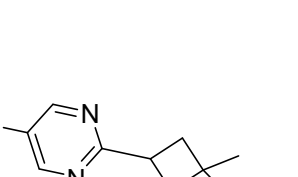
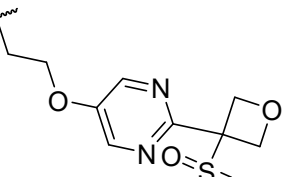
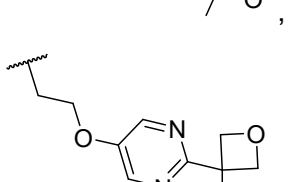
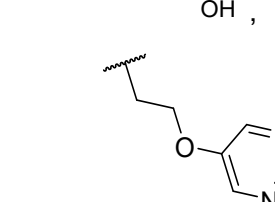
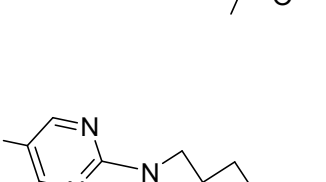
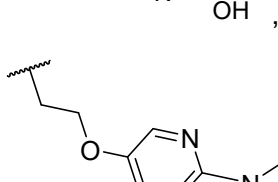
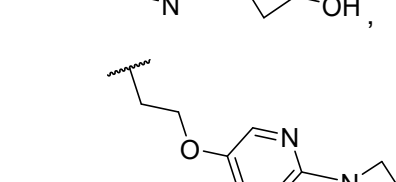
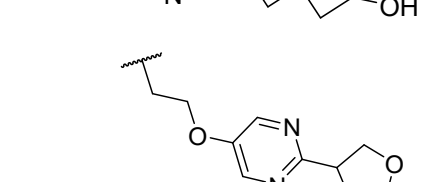
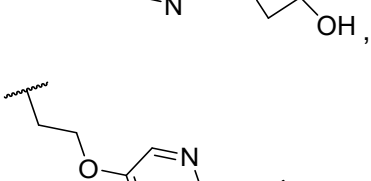
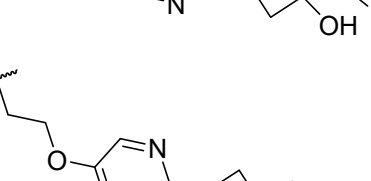
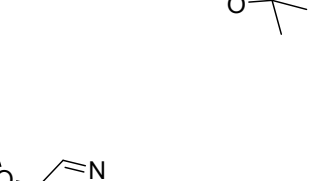
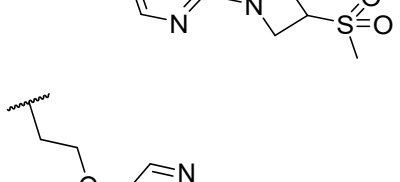
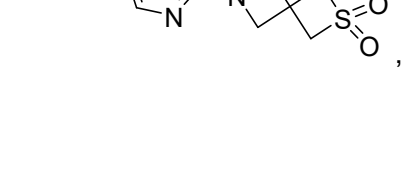
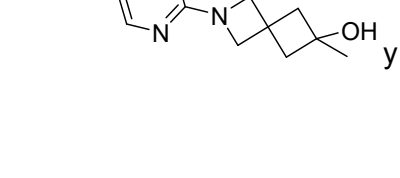
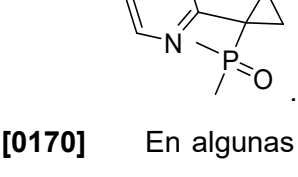
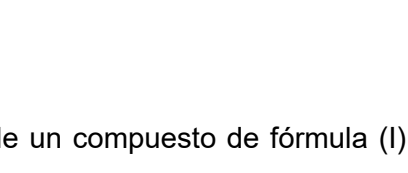
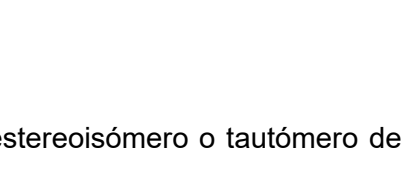

,

,

,

,

,

,

y

. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0168] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^1, L^2, y el anillo con L^3, R^4, R^6, y R^7 juntos forman una pirimidina bi-sustituida con dos grupos unidos en la posición para relativa a la unión de pirimidina con L^2. En algunas modalidades, la pirimidina bi-sustituida se selecciona del grupo que consiste en

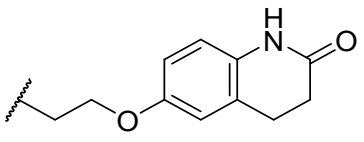
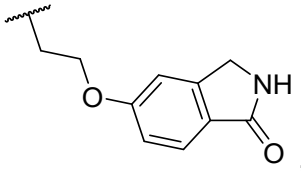
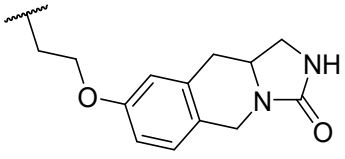
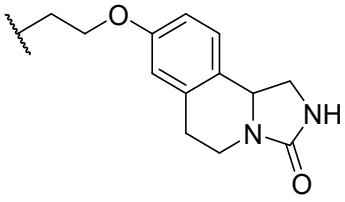
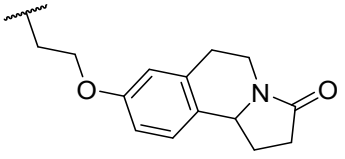
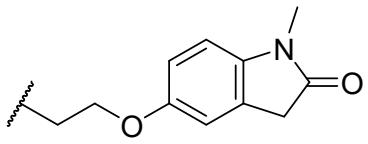
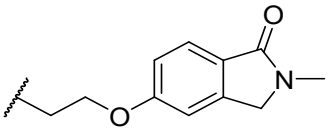
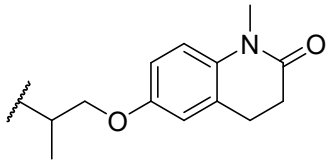
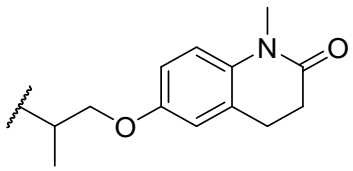
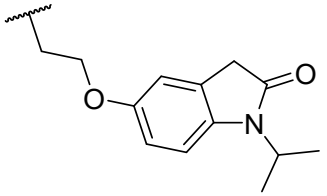
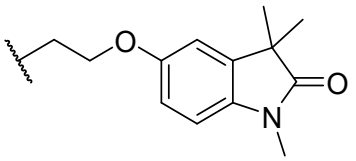
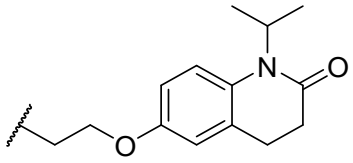
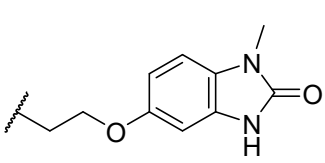
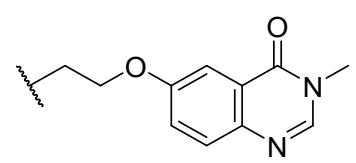
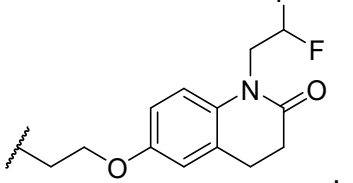
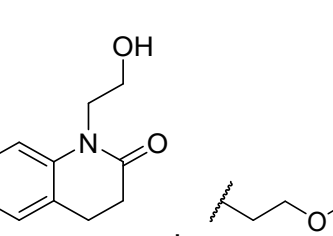
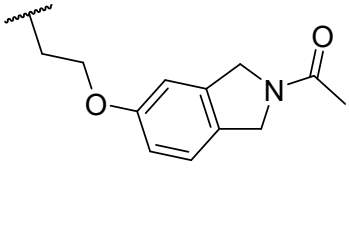
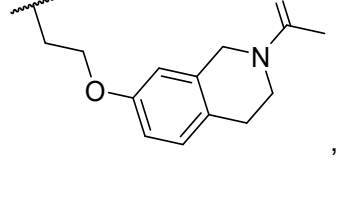
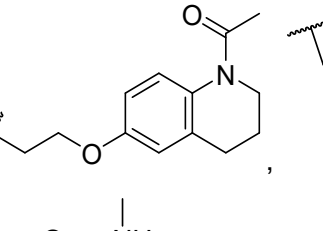
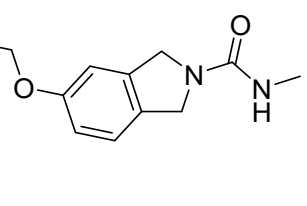
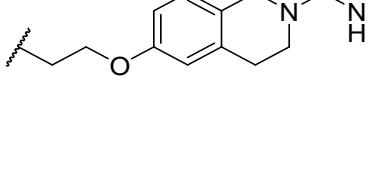
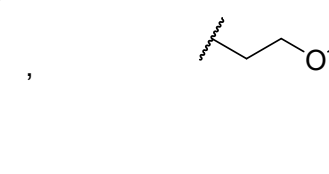
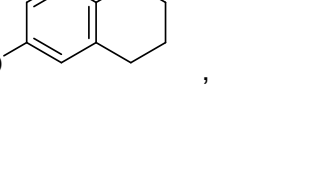
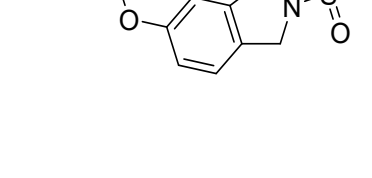

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

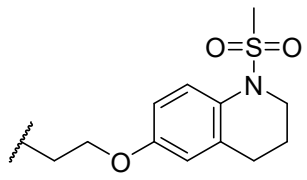
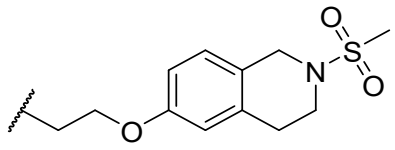
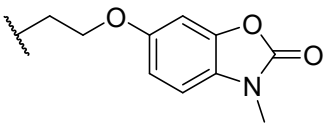
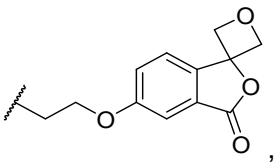
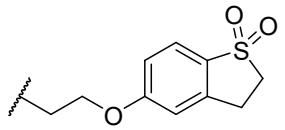
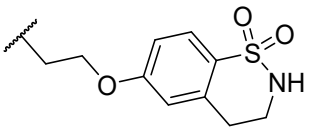
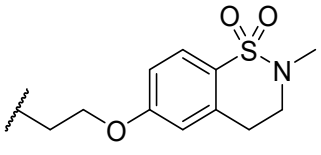
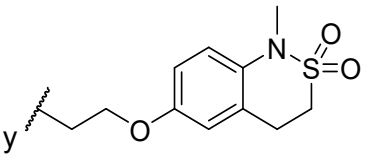

,

,

,

,

,

,

,

,

y

. En algunas modalidades, la pirimidina bi-sustituida se selecciona del grupo que consiste en

,

,

,

,

,

,

,

y

. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

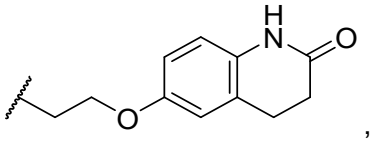
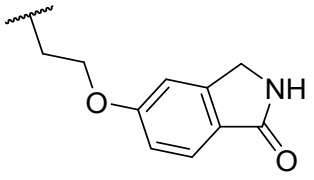
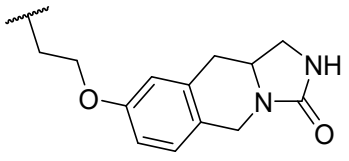
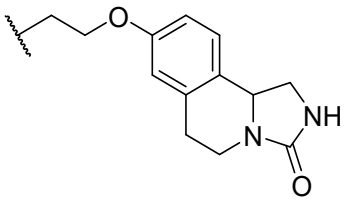
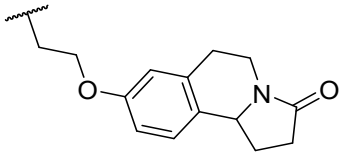
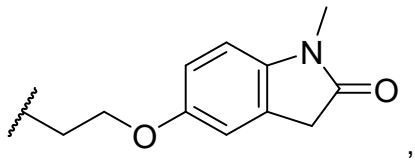
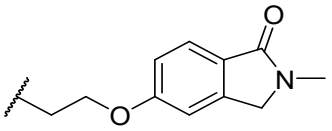
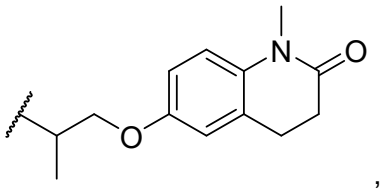
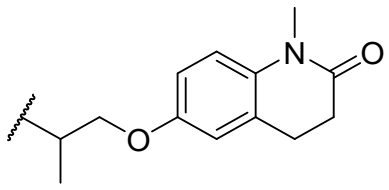
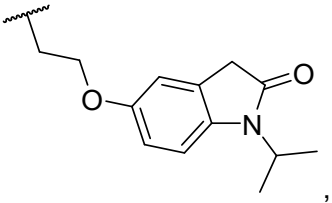
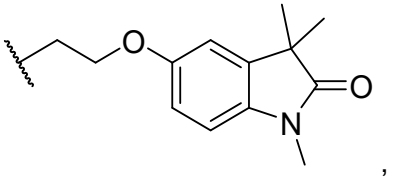
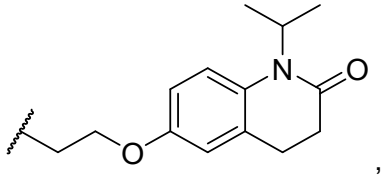
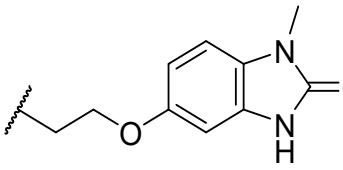
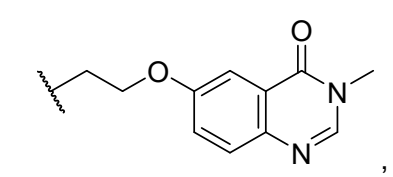
[0169] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^1, L^2, y el anillo con L^3, R^4, R^6, y R^7 juntos forman una pirimidina bi-sustituida con dos grupos unidos en la posición para relativa a la unión de pirimidina con L^2. En algunas modalidades, la pirimidina bi-sustituida se selecciona del grupo que consiste

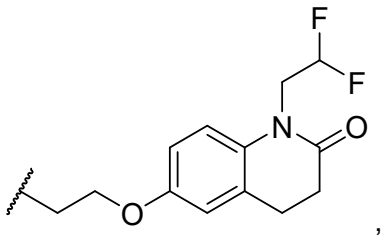
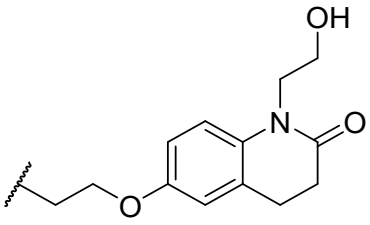
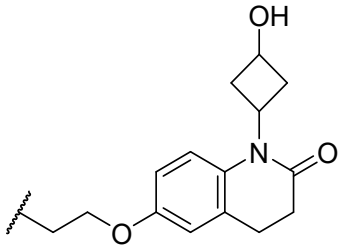
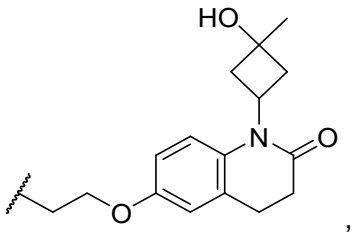
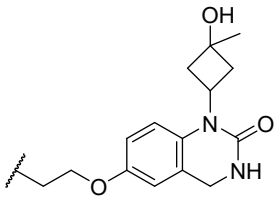
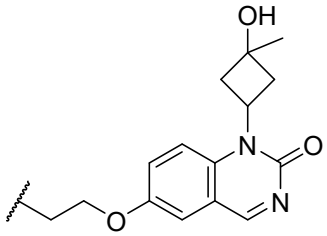
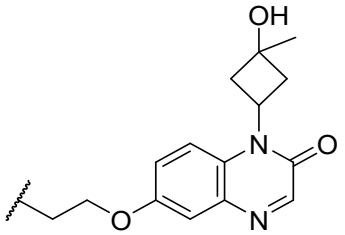
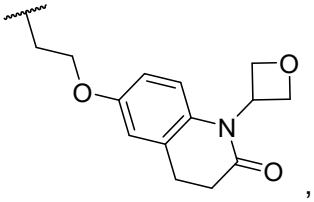
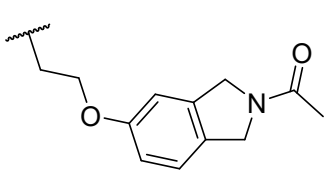
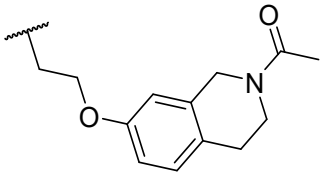
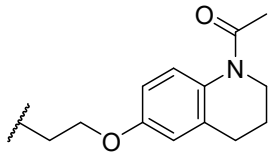
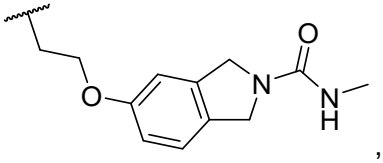
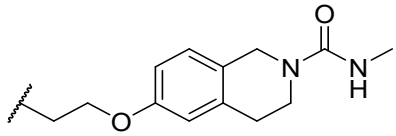
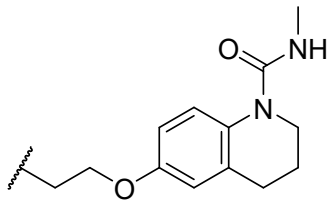
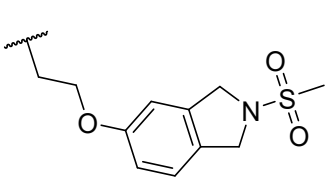
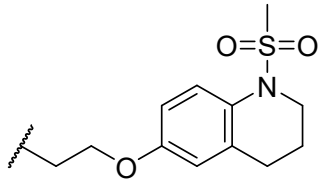
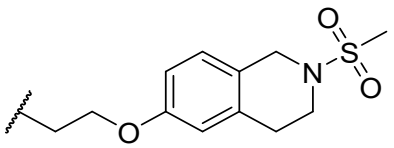
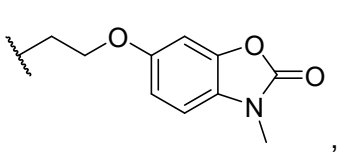
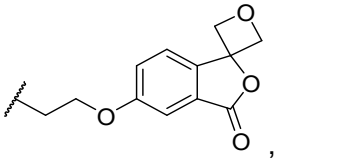
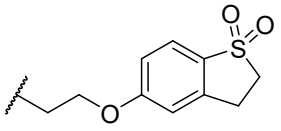
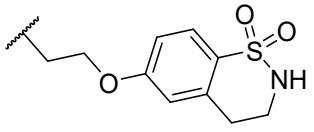
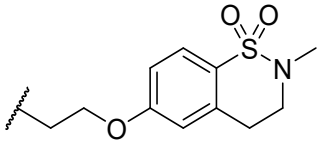
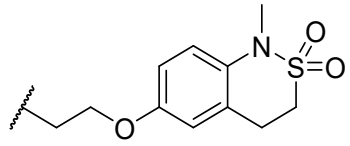
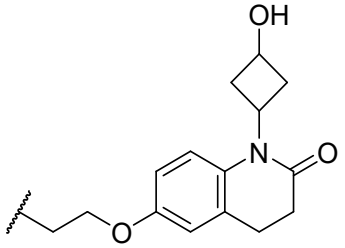
en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , .

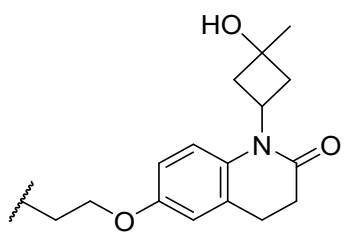
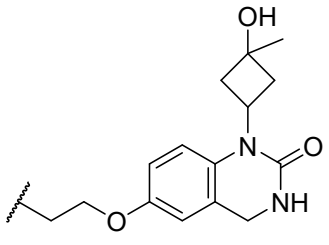
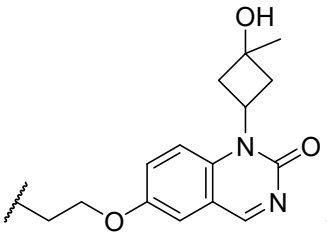
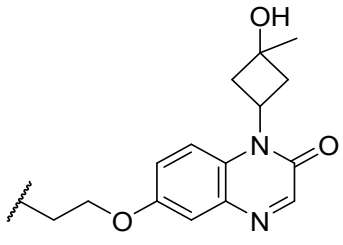
[0170] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de

este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^1, L^2, y el anillo con L^3, R^4, R^6, y R^7 juntos forman un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , .

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

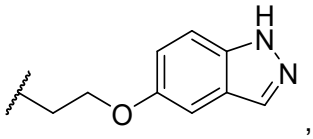
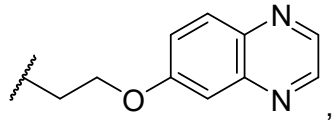
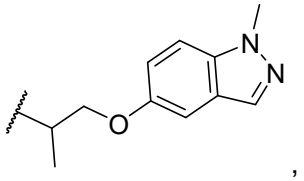
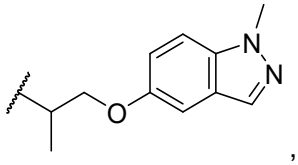
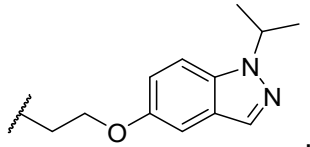
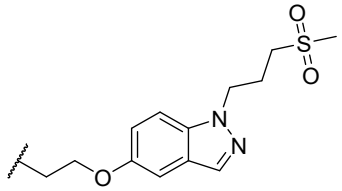
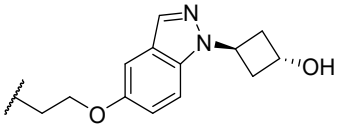
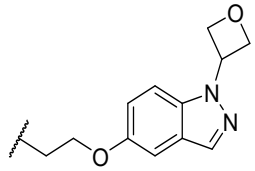
[0171] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^1, L^2, y el anillo con L^3, R^4, R^6, y R^7 juntos forman un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , .


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

y

. En algunas modalidades, L^1, L^2, y el anillo con L^3, R^4, R^6, y R^7 juntos forman un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en

,

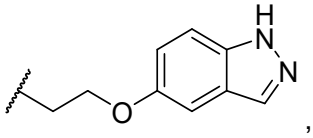
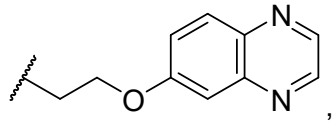
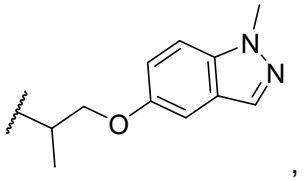
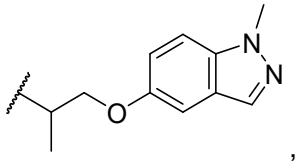
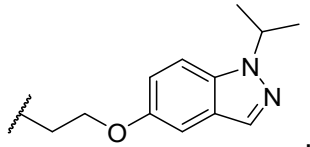



y


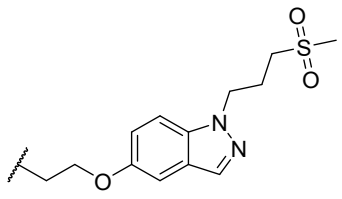
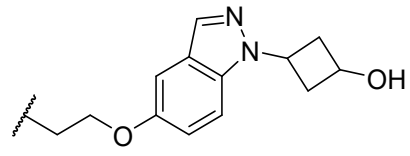
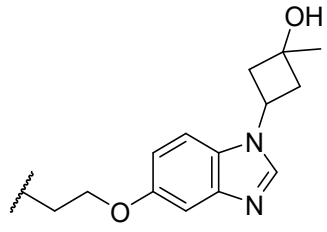
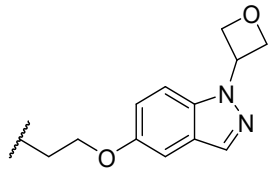
. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

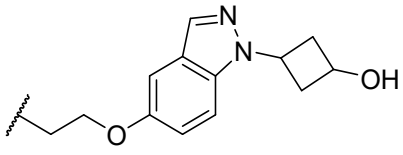
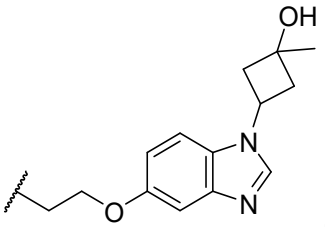
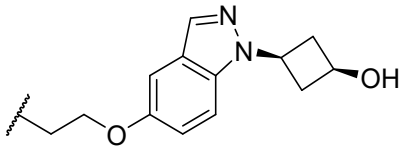
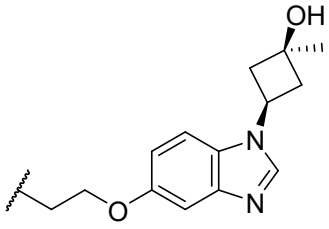
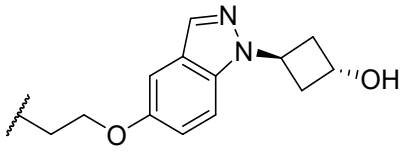
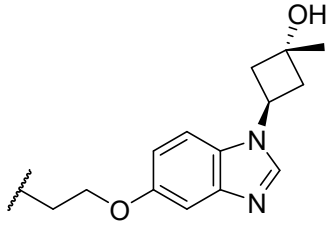
[0172] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^1, L^2, y el anillo con L^3, R^4, R^6, y R^7 juntos forman un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en

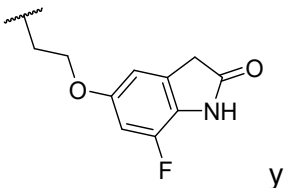
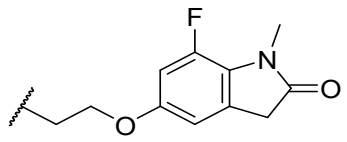

,

,

,

,

,

,

y

. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0173] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^1, L^2, y el anillo con L^3, R^4, R^6, y R^7 juntos forman un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en

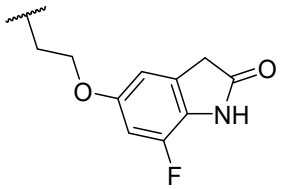
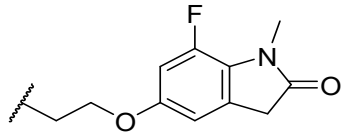
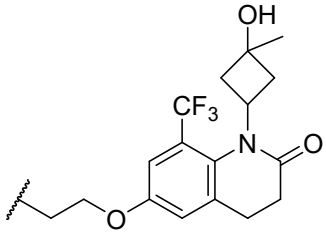
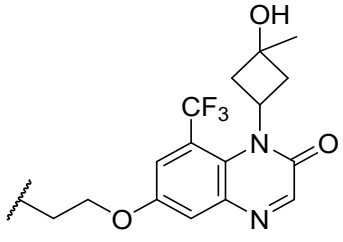

,

,

,

,

,

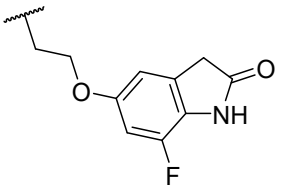
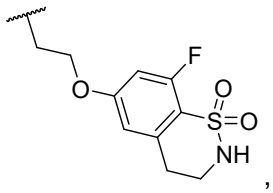
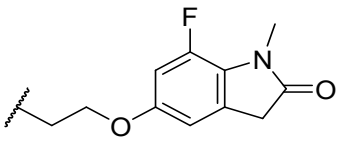
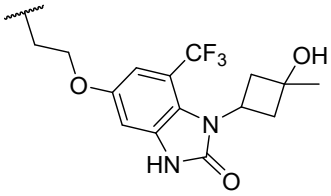
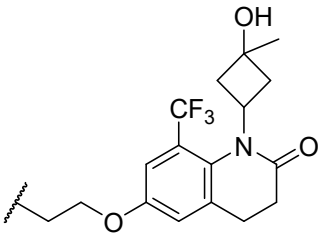
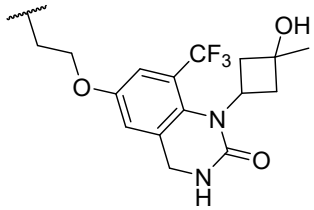
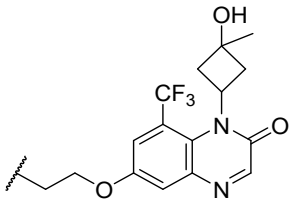
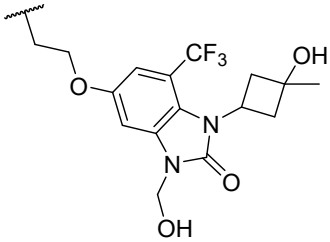
 ,  ,  y  .

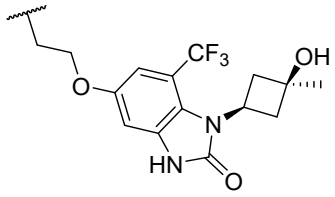
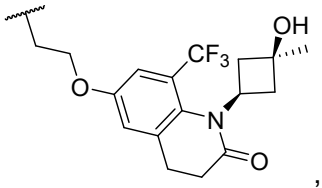
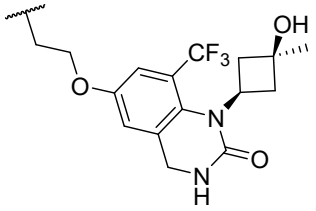
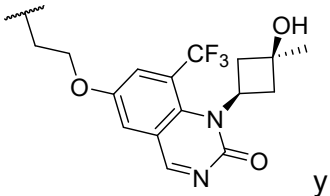
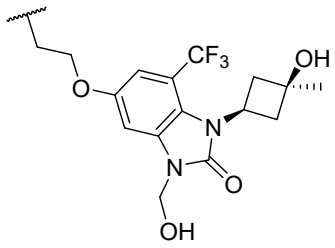
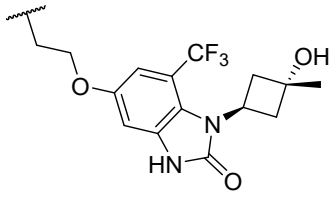
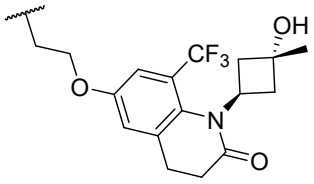
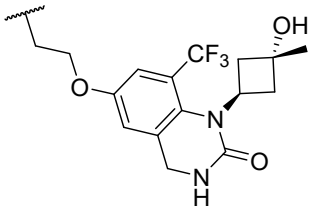
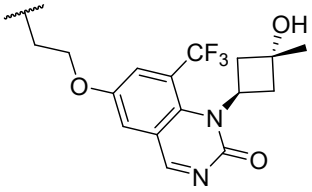
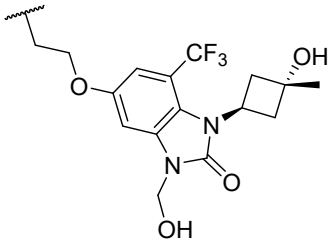
En algunas modalidades, L^1, L^2, y el anillo con L^3, R^4, R^6, y R^7 juntos forman un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en  y  . En algunas modalidades, L^1, L^2, y el anillo con L^3, R^4, R^6, y R^7 juntos forman un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en  y  . En algunas modalidades, L^1, L^2, y el anillo con L^3, R^4, R^6, y R^7 juntos forman un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en  y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

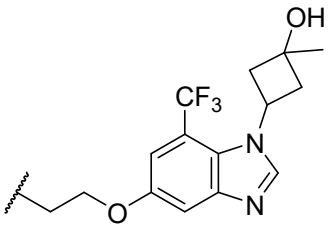
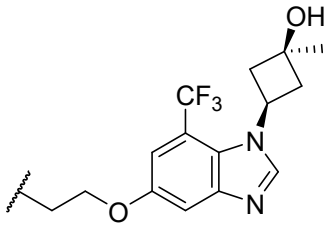
[0174] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^1, L^2, y el anillo con L^3, R^4, R^6, y R^7 juntos forman un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en  y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento

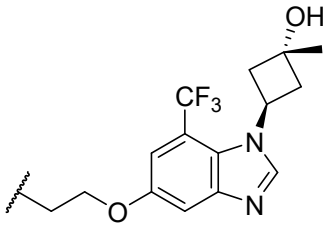
también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

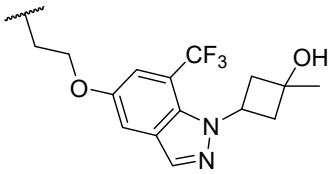
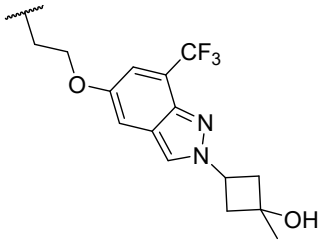
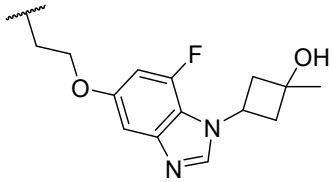
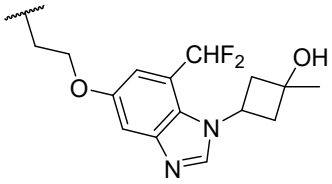
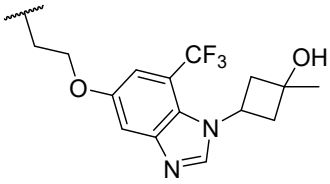
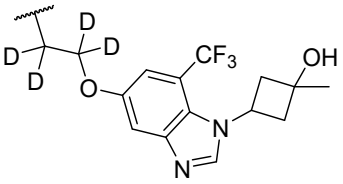
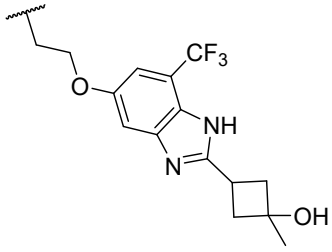
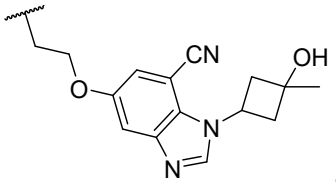
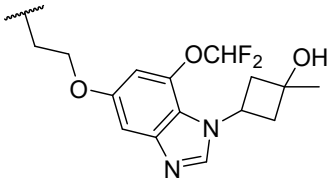
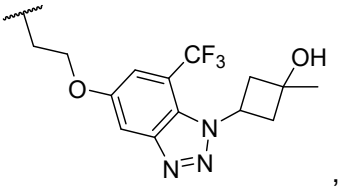
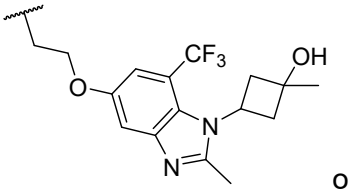
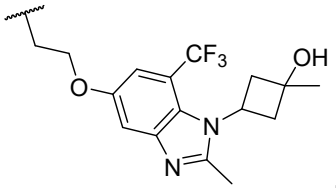
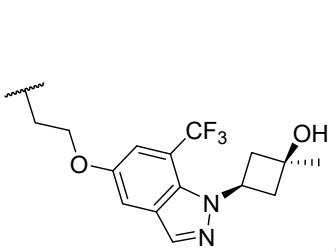
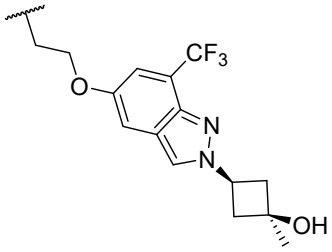
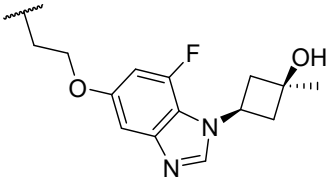
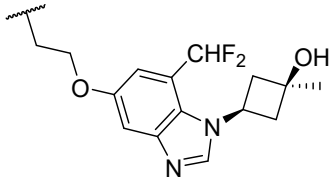
[0175] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^1, L^2, y el anillo con L^3, R^4, R^6, y R^7 juntos forman un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en  ,  ,  y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

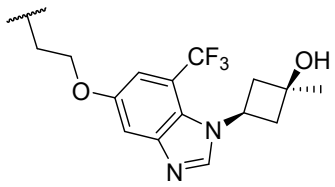
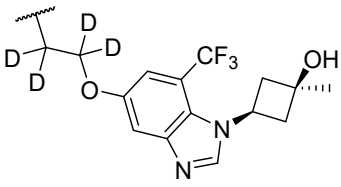
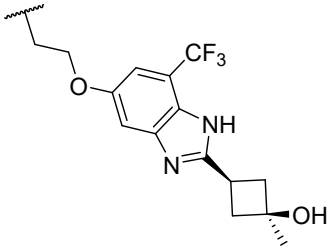
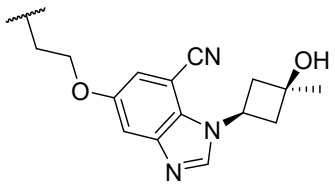
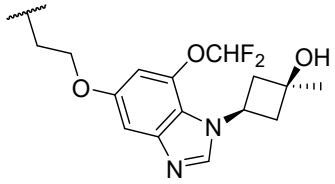
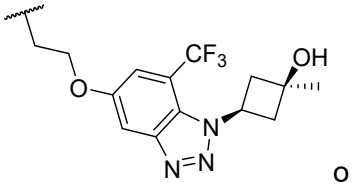
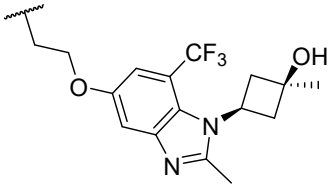
[0176] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^1, L^2, y el anillo con L^3, R^4, R^6, y R^7 juntos forman un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  y  . En algunas modalidades, L^1, L^2, y el anillo con L^3, R^4, R^6, y R^7 juntos forman un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en

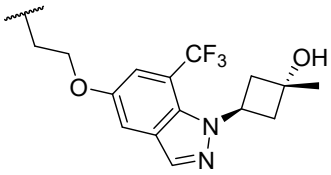
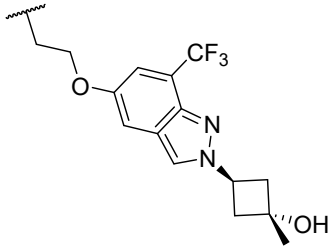
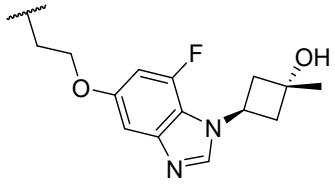
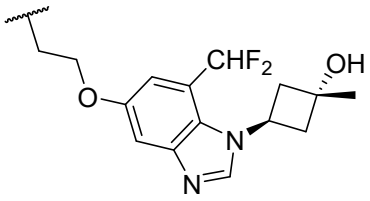
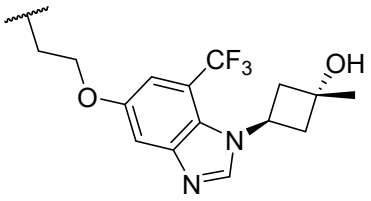
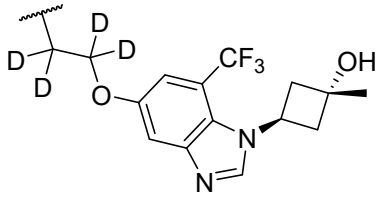
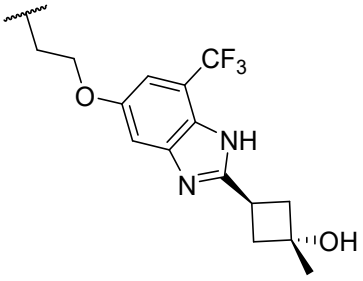
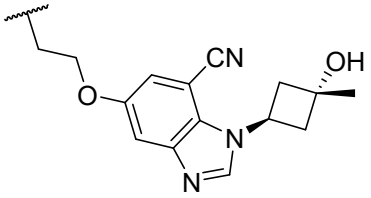
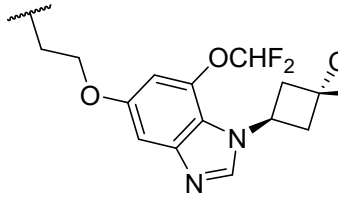
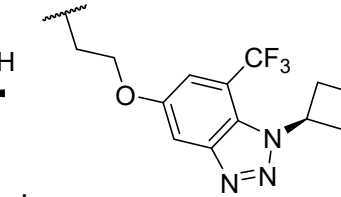
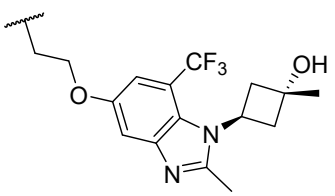
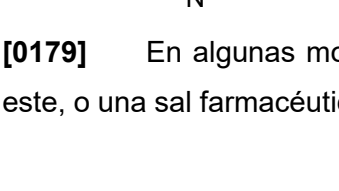
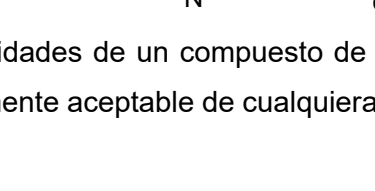
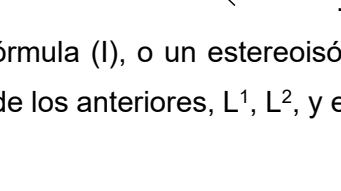




y

. En algunas modalidades, L^1, L^2, y el anillo con L^3, R^4, R^6, y R^7 juntos forman un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en




y

.

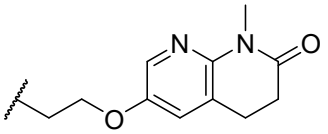
[0177] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^1, L^2, y el anillo con L^3, R^4, R^6, y R^7 juntos forman

. En algunas modalidades, L^1, L^2, y el anillo con L^3, R^4, R^6, y R^7 juntos forman

. En algunas modalidades, L^1, L^2, y el anillo con L^3, R^4, R^6, y R^7 juntos

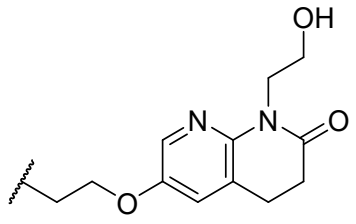
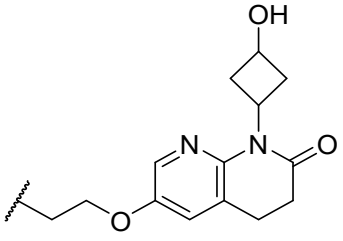
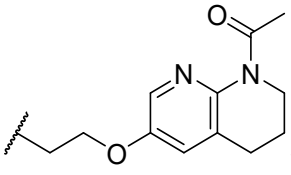
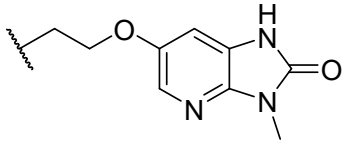
forman  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0178] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^1, L^2, y el anillo con L^3, R^4, R^6, y R^7 juntos forman,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  . En algunas modalidades, L^1, L^2, y el anillo con L^3, R^4, R^6, y R^7 juntos forman,  ,  ,  ,  ,








o . En algunas modalidades, L^1, L^2, y el anillo con L^3, R^4, R^6, y R^7 juntos forman,

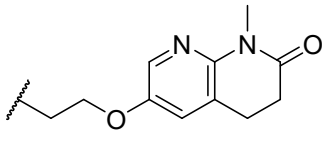
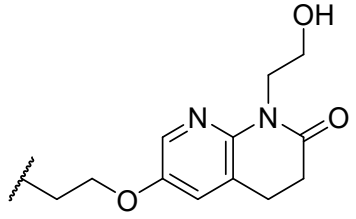
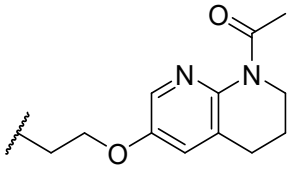
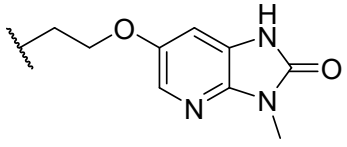
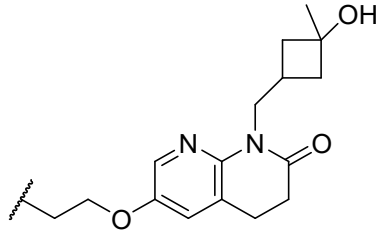
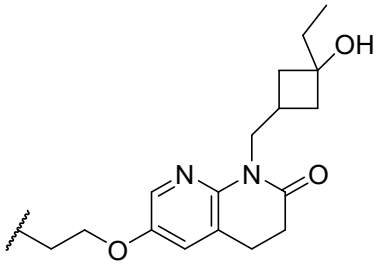
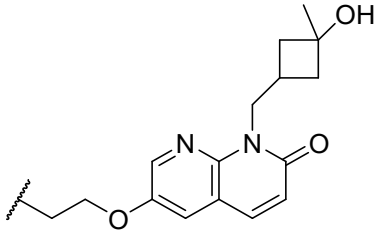
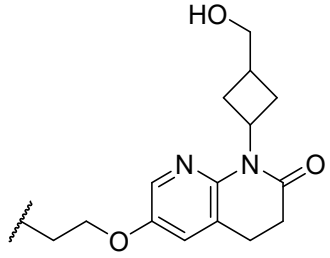
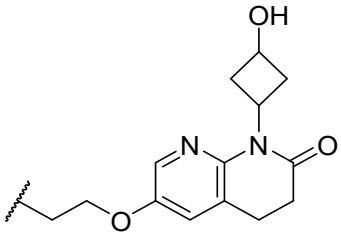
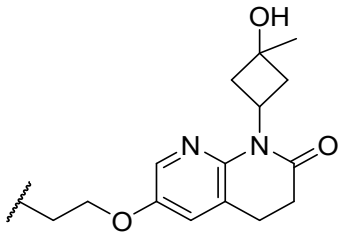
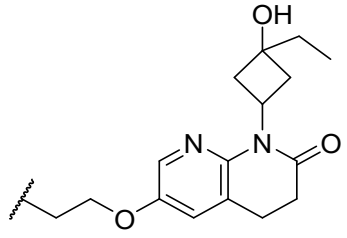
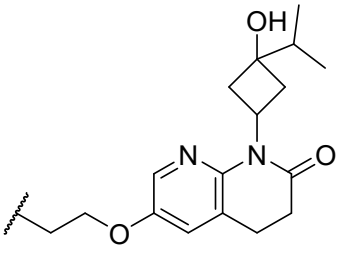
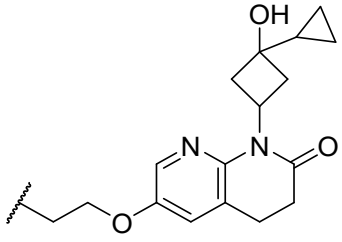














o .

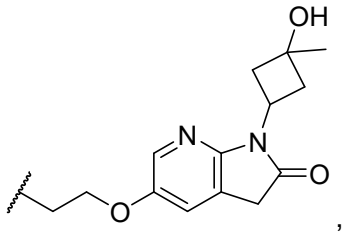
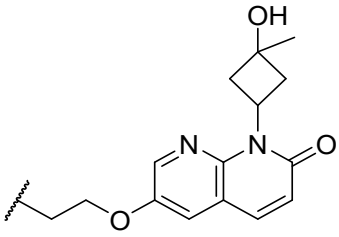
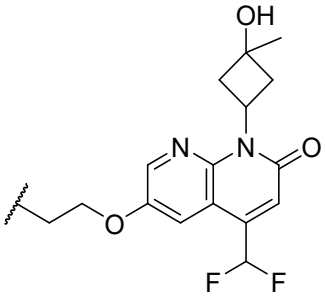
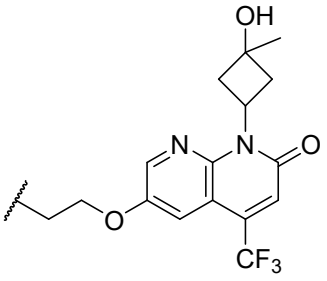
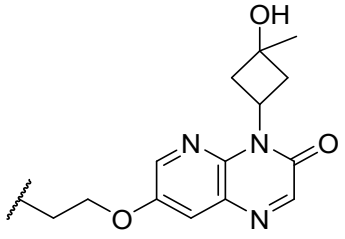
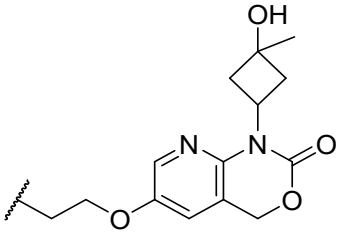
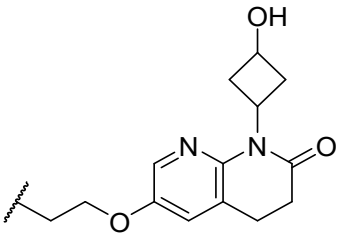
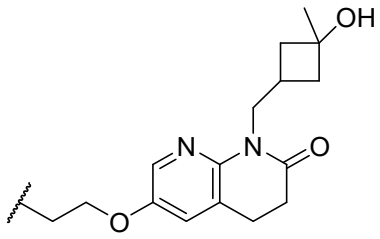
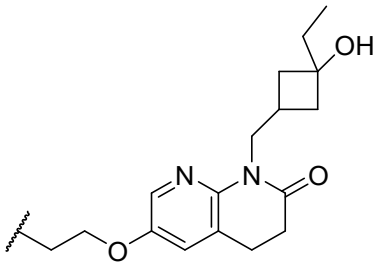
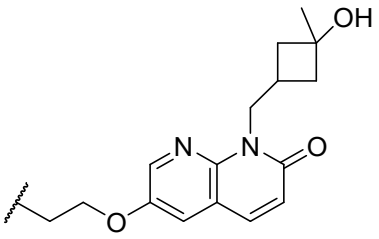
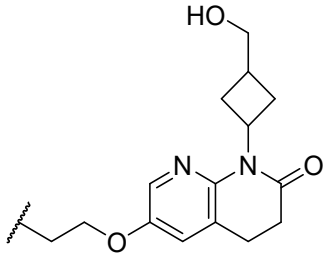
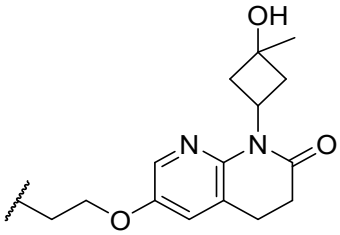
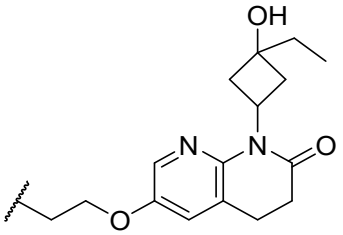
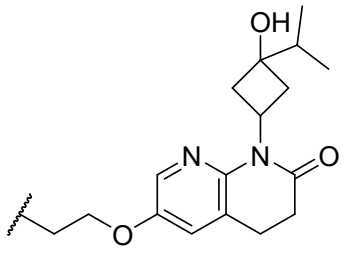
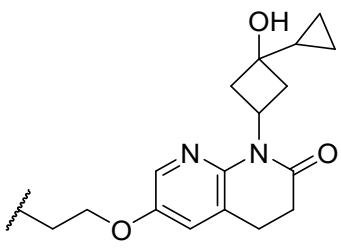
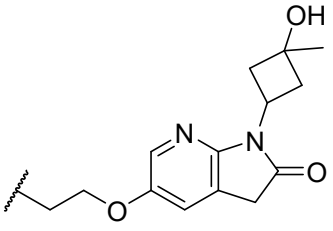
[0179] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^1, L^2, y el anillo con L^3, R^4, R^6, y R^7 juntos forman un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en  ,




y


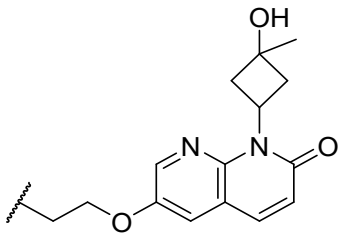
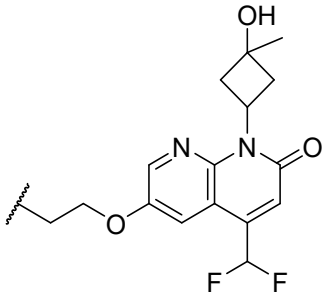
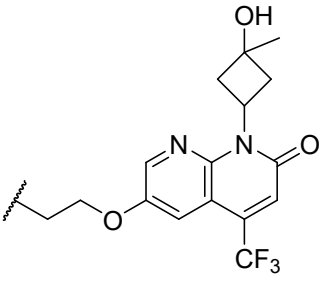
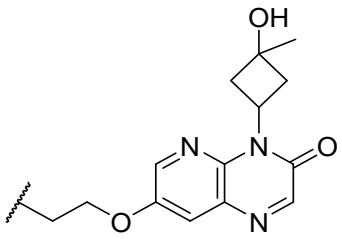
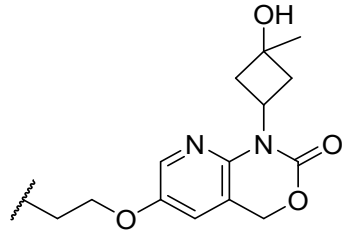
En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0180] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^1, L^2, y el anillo con L^3, R^4, R^6, y R^7 juntos forman un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en

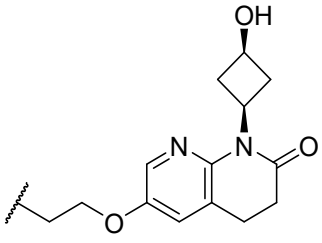
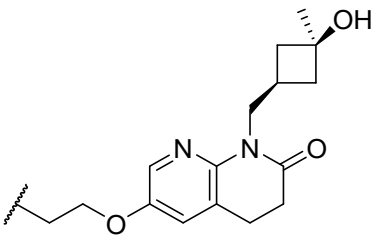
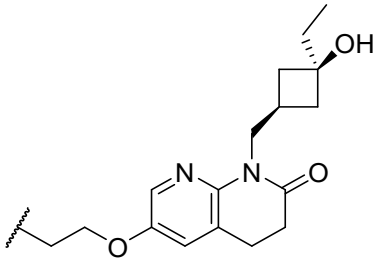
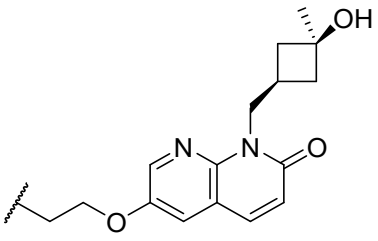
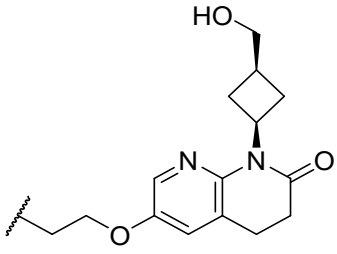
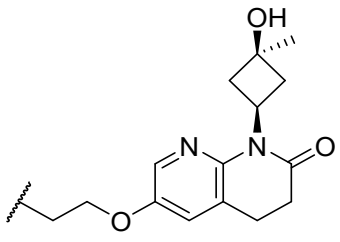
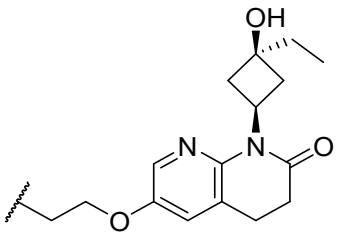
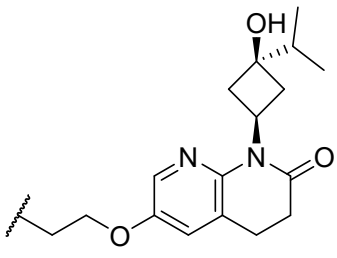
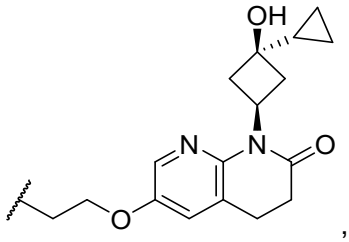
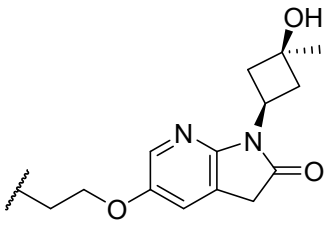
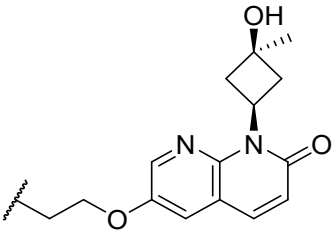
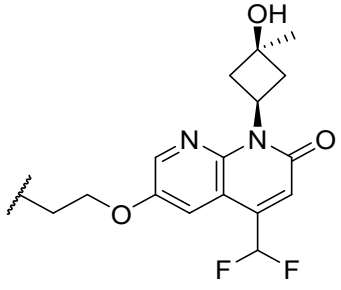

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

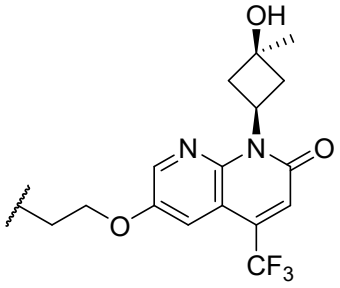
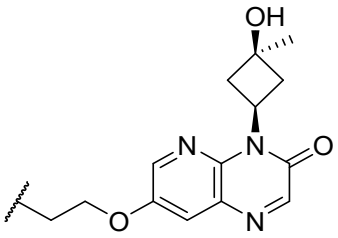
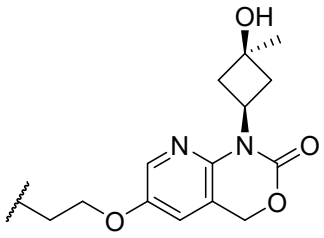
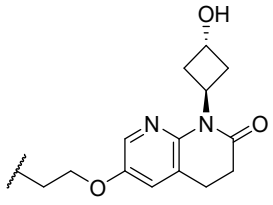
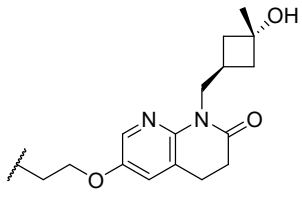
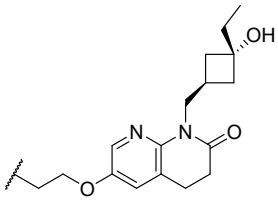
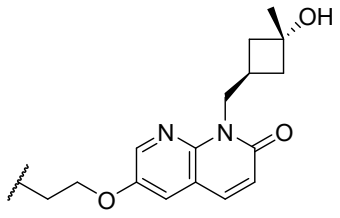
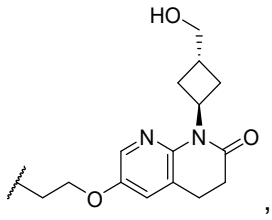
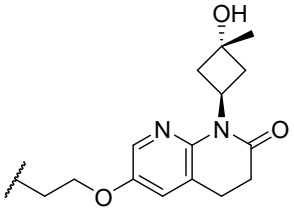
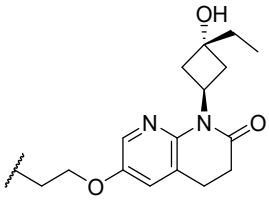
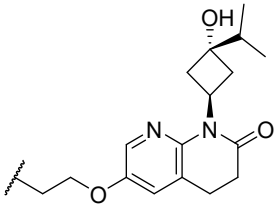
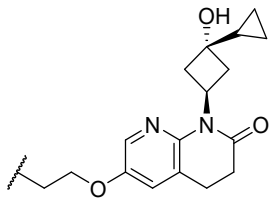
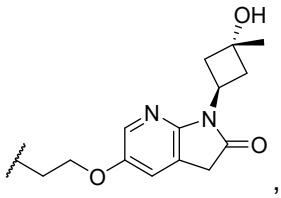
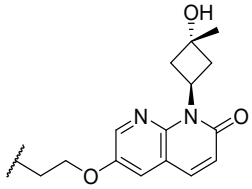
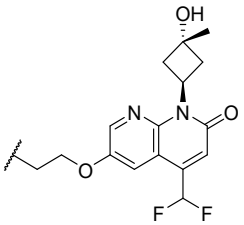
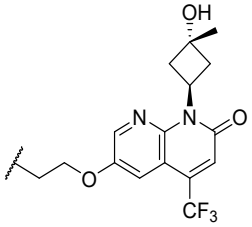
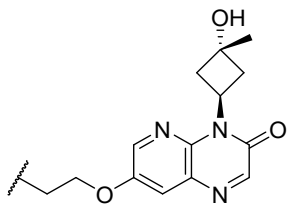
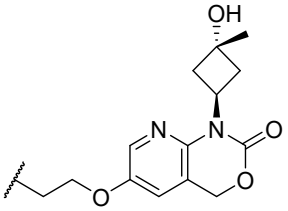

,

,

,

,

, y

. En algunas modalidades, L^1, L^2, y el anillo con L^3, R^4, R^6, y R^7 juntos forman un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

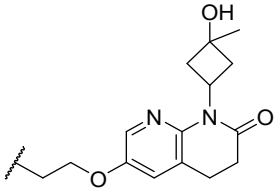
5

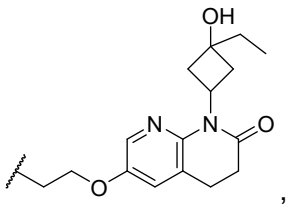
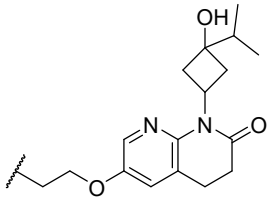
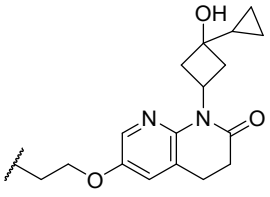
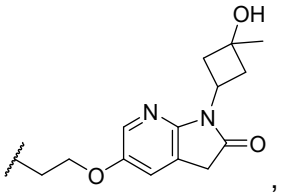
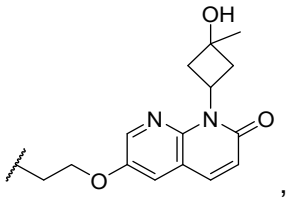
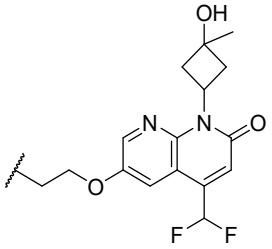
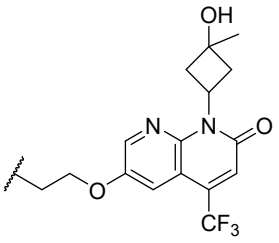
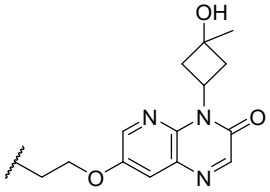
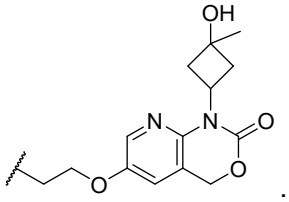






y . En algunas modalidades, L^1, L^2, y el anillo con L^3, R^4, R^6, y R^7 juntos forman un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en

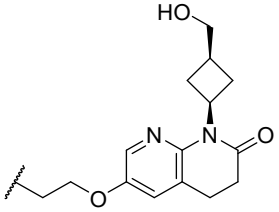
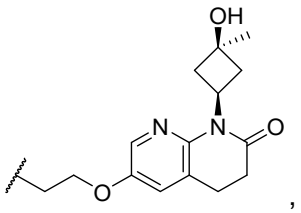
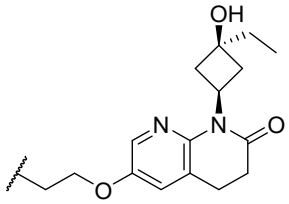
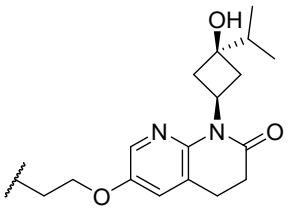
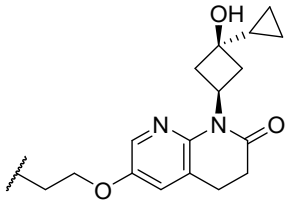
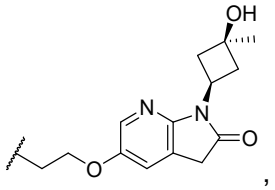
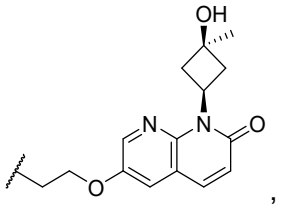
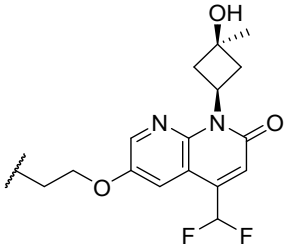
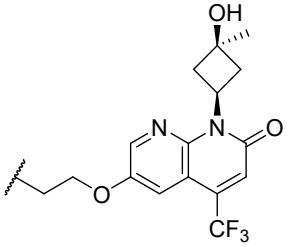
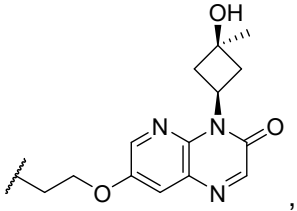
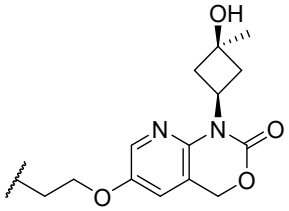














, 
, y 
. En algunas modalidades, L^1, L^2, y el anillo con L^3, R^4, R^6, y R^7 juntos forman un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, y 
. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

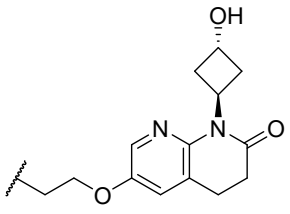
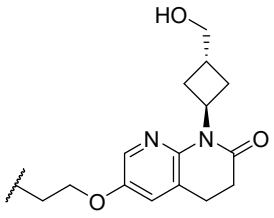
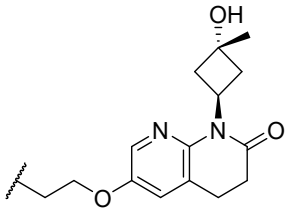
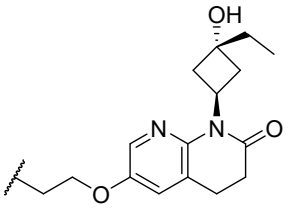
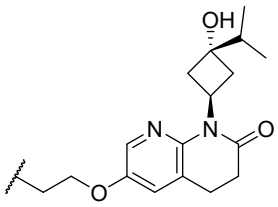
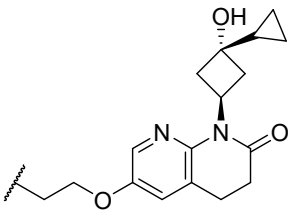
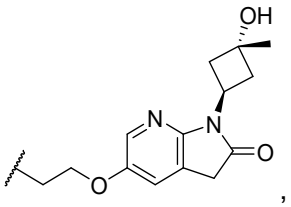
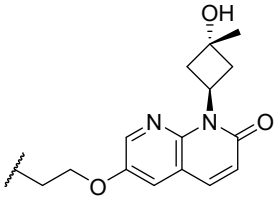
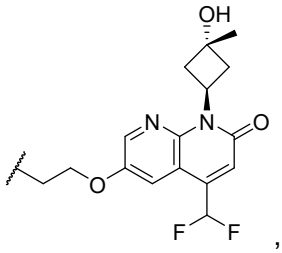
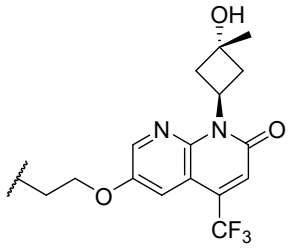
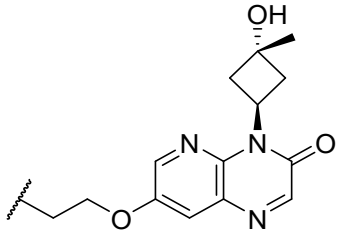
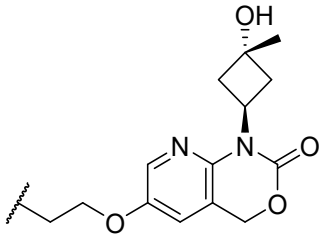
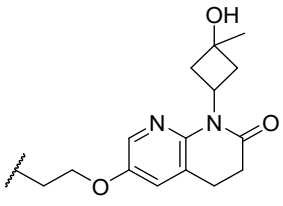
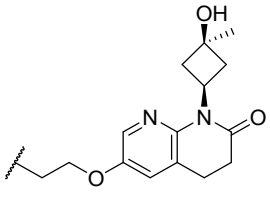
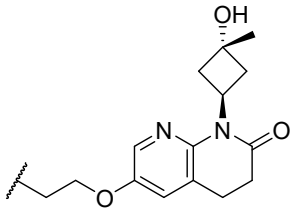
[0181] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^1, L^2, y el anillo con L^3, R^4, R^6, y R^7 juntos forman un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en 
,

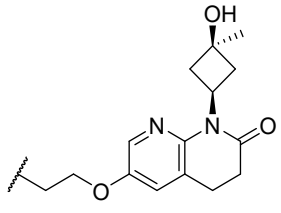
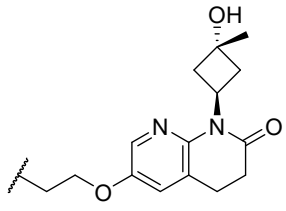










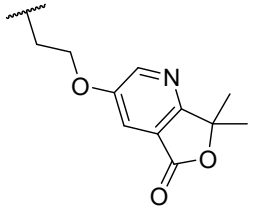
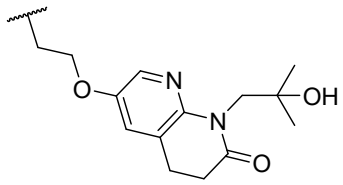
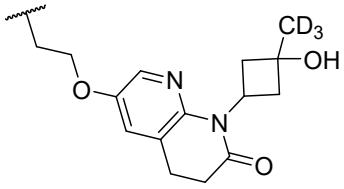
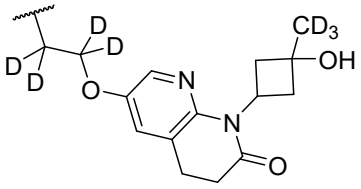
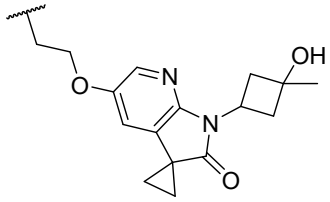
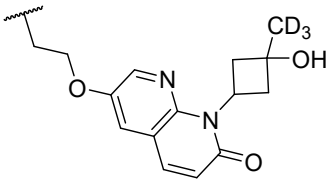
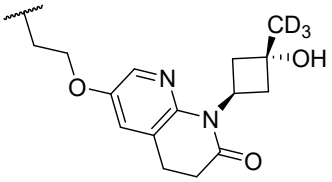
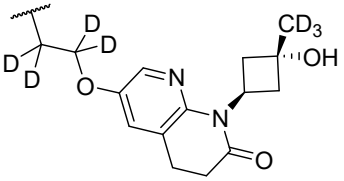
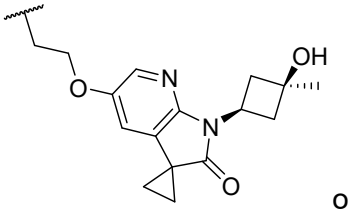
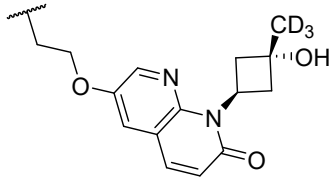
. En algunas modalidades, L^1, L^2, y el anillo con L^3, R^4, R^6, y R^7 juntos forman un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en

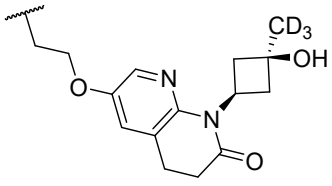
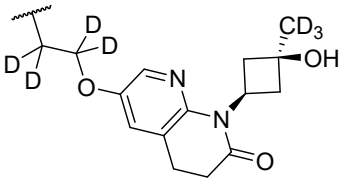
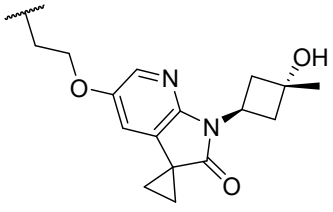
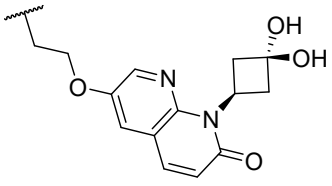












. En algunas modalidades, L^1, L^2, y el anillo con L^3, R^4, R^6, y R^7 juntos forman un

heterociclo seleccionado del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, L^1, L^2, y el anillo con L^3, R^4, R^6, y R^7 juntos forman  . En algunas variaciones, L^1, L^2, y el anillo con L^3, R^4, R^6, y R^7 juntos forman un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en  y  . En determinadas variaciones, L^1, L^2, y el anillo con L^3, R^4, R^6, y R^7 juntos forman

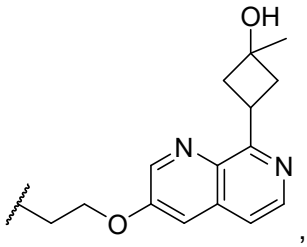
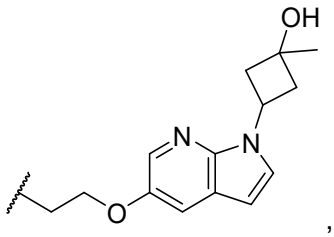
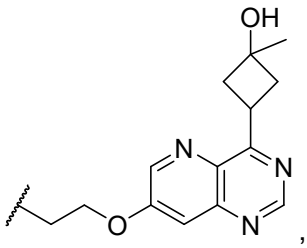
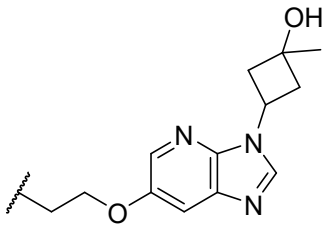
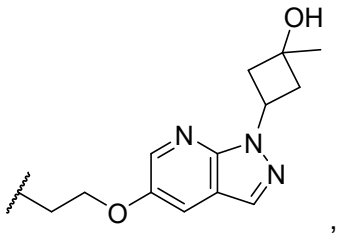
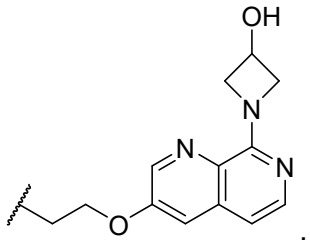
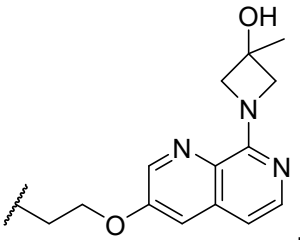
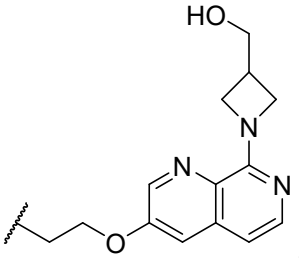
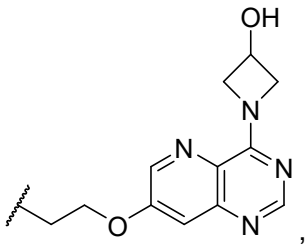
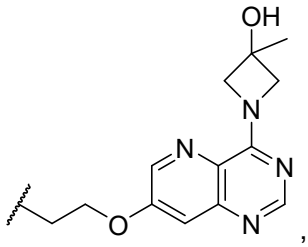
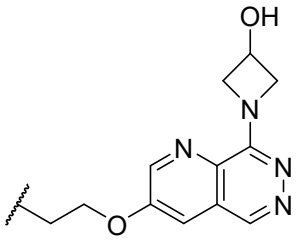
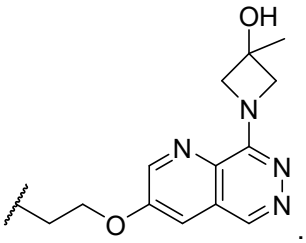

. En determinadas variaciones, L^1, L^2, y el anillo con L^3, R^4, R^6, y R^7 juntos forman 
. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

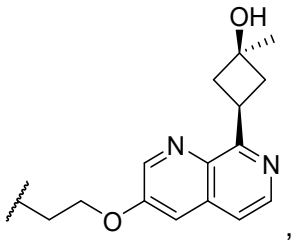
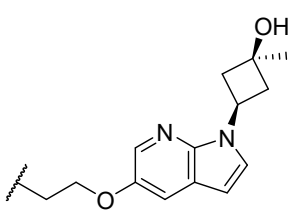
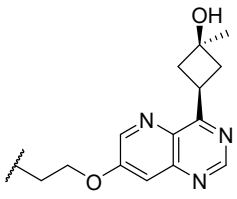
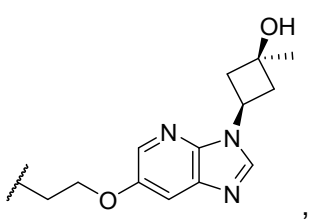
[0182] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^1, L^2, y el anillo con L^3, y R^4 juntos forman un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en 
, 
, 
, 
, 
y 
. En determinadas variaciones, L^1, L^2, y el anillo con L^3, y R^4 juntos forman, 
, 
, 
o 
. En determinadas variaciones, L^1, L^2, y el anillo con L^3, y R^4 juntos forman,

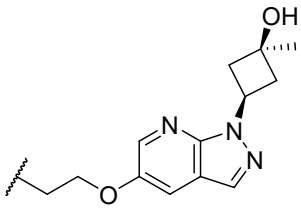
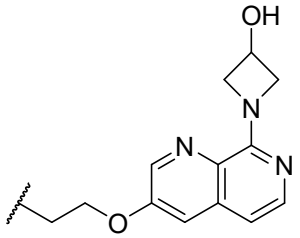
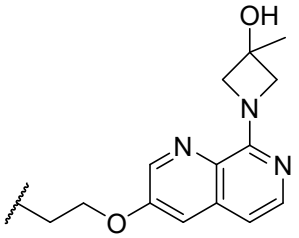
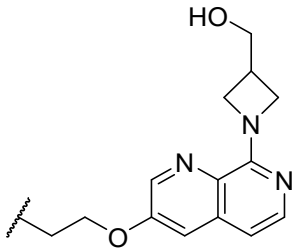
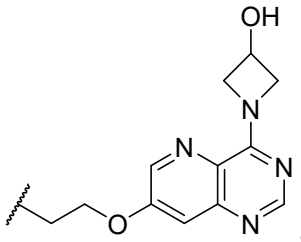
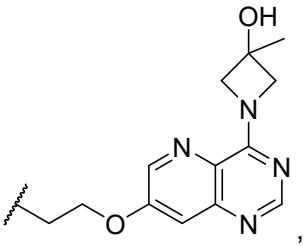
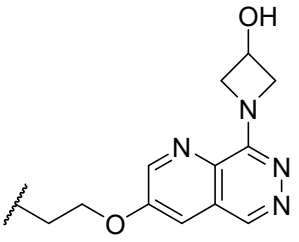
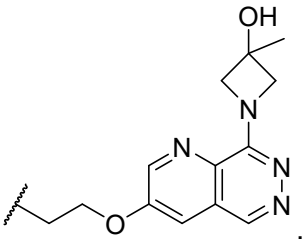
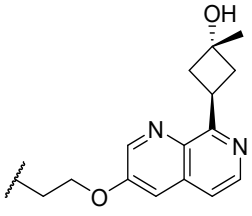
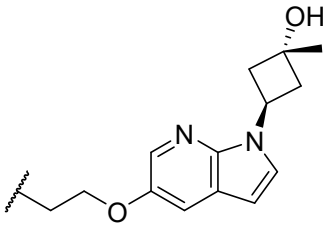
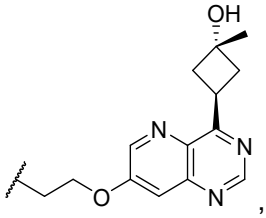
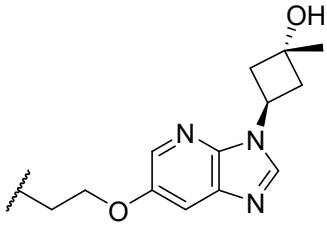
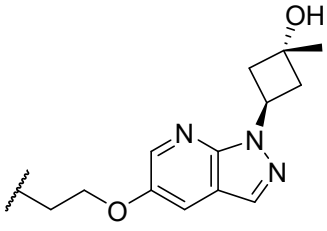
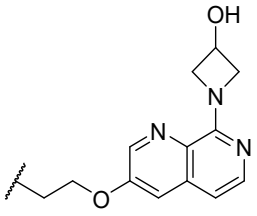
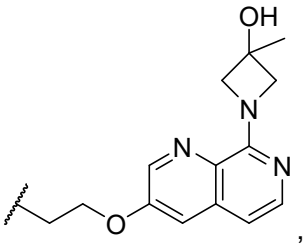
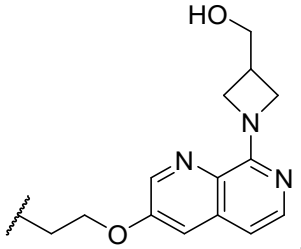
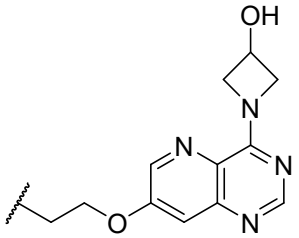
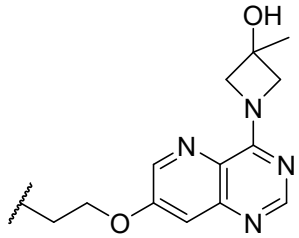
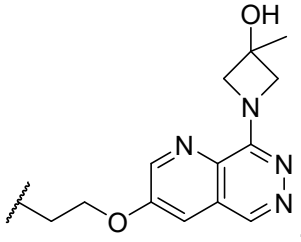



o


.

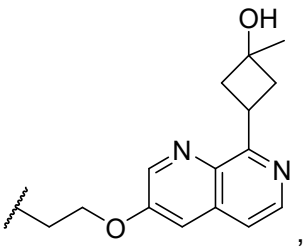
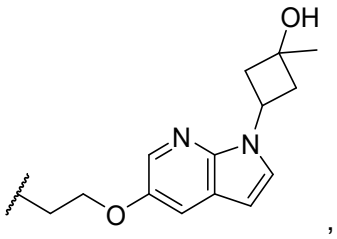
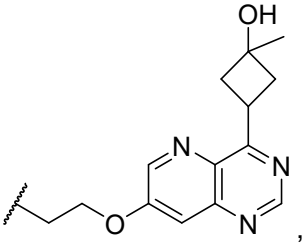
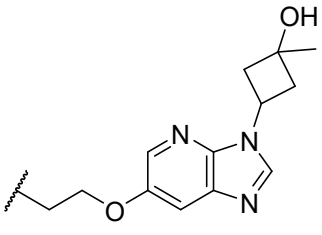
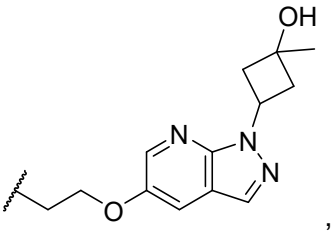
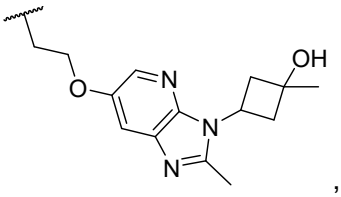
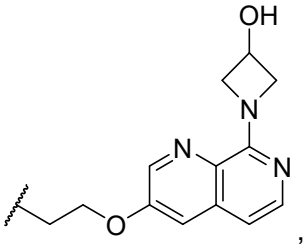
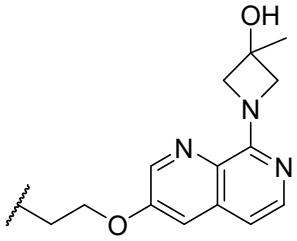
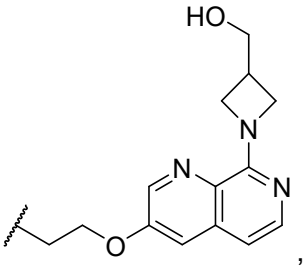
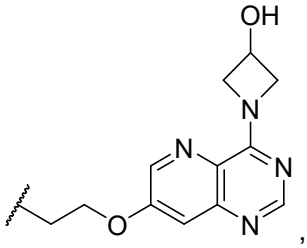
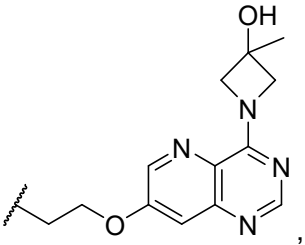
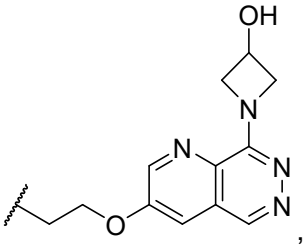
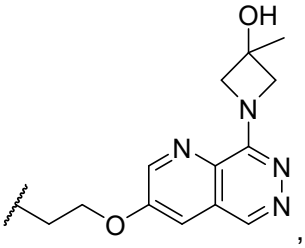
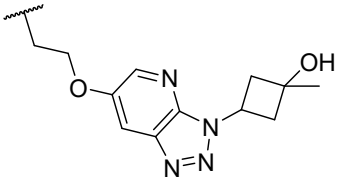
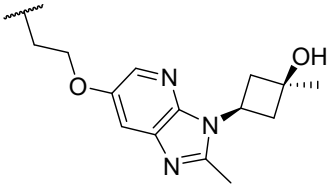
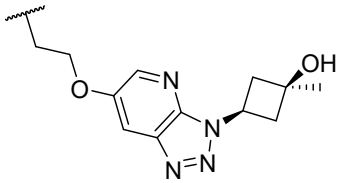
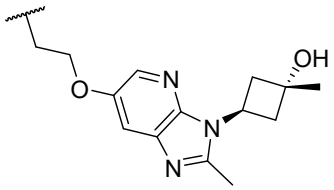
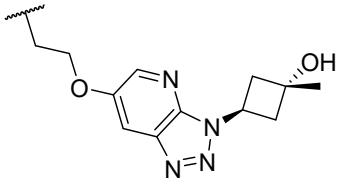
[0183] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^1, L^2, y el anillo con L^3, R^4, R^6, y R^7 juntos forman un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

y

. En algunas modalidades, L^1, L^2, y el anillo con L^3, R^4, R^6, y R^7 juntos forman un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en

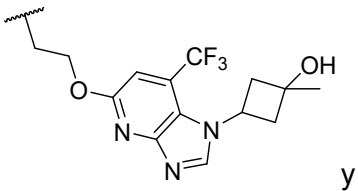
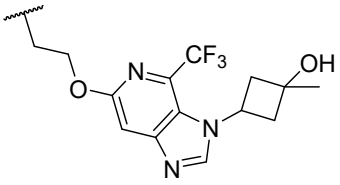
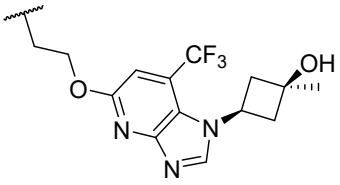
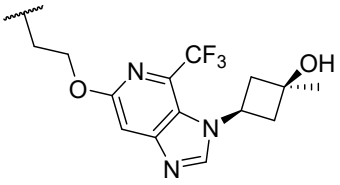
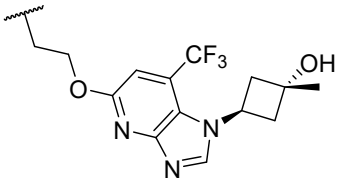
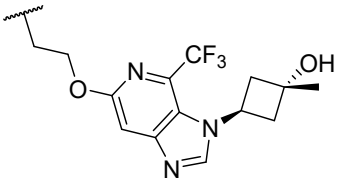

,

,

,

,

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, L^1, L^2, y el anillo con L^3, R^4, R^6, y R^7 juntos forman un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0184] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de

este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^1, L^2, y el anillo con R^6, y R^7 juntos forman un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, L^1, L^2, y el anillo con R^6 y R^7 juntos forman,  o  . En algunas modalidades, L^1, L^2, y el anillo con R^6 y R^7 juntos forman,  o  .

[0185] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de

este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^1, L^2, y el anillo con R^6, y R^7 juntos forman un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en  y  . En algunas modalidades, L^1, L^2, y el anillo con R^6 y R^7 juntos forman,  o  . En algunas modalidades, L^1, L^2, y el anillo con R^6 y R^7 juntos,  o  .

[0186] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, *n* es 1 o 2, y L^2 es -O-. En algunas modalidades, *n* es 2, y L^2 es -O-. En algunas modalidades, *n* es 1, y L^2 es O. En algunas modalidades, *n* es 1 o 2, L^2 es -O- y R^4 es $-S(O)_2-R^a$. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0187] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, *n* es 1, *p* es 0, L^2 es O y cada uno de X^1 y X^2 es $C(R^5)$, en donde cada R^5 es independientemente H, halo, -CN, heterociclilo de 3-10 miembros, alquilo C_{1-6}, o alcoxi C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, u -OH, y en donde el alcoxi C_{1-6} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo. En algunas modalidades, *n* es 1, *p* es 0, L^2 es O y cada uno de X^1 y X^2 es $C(R^5)$, en donde cada R^5 es independientemente H. En algunas modalidades, *n* es 1, *p* es 0, L^2 es O y cada uno de X^1 y X^2 es $C(R^5)$, en donde uno de R^5 es H y el otro de R^5 es halo, -CN, heterociclilo de 3-10 miembros, alquilo C_{1-6}, o alcoxi C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, u -OH, y en donde el alcoxi C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halo. En algunas modalidades, *n* es 1, *p* es 0, L^2 es O y cada uno de X^1 y X^2 es $C(R^5)$, en donde cada R^5 es independientemente halo, -CN, heterociclilo de 3-10

miembros, alquilo C_{1-6}, o alcoxi C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, u -OH, y en donde el alcoxi C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halo. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0188] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, *n* es 1, *p* es 0, L^2 es O, uno de X^1 y X^2 es N, y el otro de X^1 y X^2 es C(R^5), en donde R^5 es H, halo, -CN, heterociclilo de 3-10 miembros, alquilo C_{1-6}, o alcoxi C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, u -OH, y en donde el alcoxi C_{1-6} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo. En algunas modalidades, *n* es 1, *p* es 0, L^2 es O, uno de X^1 y X^2 es N, y el otro de X^1 y X^2 es C(R^5), en donde R^5 es H. En algunas modalidades, *n* es 1, *p* es 0, L^2 es O, uno de X^1 y X^2 es N, y el otro de X^1 y X^2 es C(R^5), en donde R^5 es halo, -CN, heterociclilo de 3-10 miembros, alquilo C_{1-6}, o alcoxi C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, u -OH, y en donde el alcoxi C_{1-6} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0189] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, *n* es 1, L^2 es O, y cada uno de X^1 y X^2 es N. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a un compuesto de fórmula (I'), o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0190] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, *n* es 1, *p* es 0, L^2 es O, uno de X^1 y X^2 es C(R^5), en donde R^5 es H, el otro de X^1 y X^2 es C que se toma junto con R^4, y los átomos a los que están unidos, para formar (i) un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más de R^b, o (ii) un heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^c, y cada uno de R^6 y R^7 es H. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a un compuesto de fórmula (I'), o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0191] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, *n* es 1, L^2 es O, uno de X^1 y X^2 es C(R^5), en donde R^5 es H, halo, -CN, heterociclilo de 3-10 miembros, alquilo C_{1-6}, o alcoxi C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, u -OH, y en donde el alcoxi C_{1-6} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, el otro de X^1 y X^2 es C que se toma junto con R^4, y los

átomos a los que están unidos, para formar (i) un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más de R^b, o (ii) un heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^c, y cada uno de R^6 y R^7 es H. En algunas modalidades, *n* es 1, L^2 es O, uno de X^1 y X^2 es C(R^5), en donde R^5 es H, el otro de X^1 y X^2 es C que se toma junto con R^4, y los átomos a los que están unidos, para formar (i) un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más de R^b, o (ii) un heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^c, y cada uno de R^6 y R^7 es H. En algunas modalidades, *n* es 1, L^2 es O, uno de X^1 y X^2 es C(R^5), en donde R^5 es halo, -CN, heterociclilo de 3-10 miembros, alquilo C_{1-6}, o alcoxi C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, u -OH, y en donde el alcoxi C_{1-6} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, el otro de X^1 y X^2 es C que se toma junto con R^4, y los átomos a los que están unidos, para formar (i) un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más de R^b, o (ii) un heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^c, y cada uno de R^6 y R^7 es H. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a un compuesto de fórmula (I'), o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0192] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, *n* es 1, *p* es 0, L^2 es O, uno de X^1 y X^2 es N, el otro de X^1 y X^2 es C que se toma junto con R^4, y los átomos a los que están unidos, para formar (i) un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más de R^b, o (ii) un heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^c, y cada uno de R^6 y R^7 es H. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a un compuesto de fórmula (I'), o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0193] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores:

m es un número entero de 0 a 2;

n es un número entero de 1 a 2;

p es un número entero de 0 a 2;

R^1, si está presente, en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, -CN, alcoxi C_{1-3}, o alquilo C_{1-3}, en donde

el alcoxi C_{1-3} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, y

el alquilo C_{1-3} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

R^2 es H, alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-6}, o heterociclilo de 3-10 miembros, en donde

el alquilo C_{1-3} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, $-NH_2$, o alcoxi C_{1-3}, y
el cicloalquilo C_{3-6} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH;
R^3, si está presente, es alquilo C_{1-3};
L^1 es alquileno C_{1-3}, en donde el alquileno C_{1-3} de L^1 está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-3}, y en donde el alquilo C_{1-3} está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más -OH o alcoxi C_{1-3};
L^2 es O o $N(R^x)$, en donde R^x es H o alquilo C_{1-3}; y
cualquiera de
(1) L^3 está ausente o es O, cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo de 3-10 miembros, o alquileno C_{1-6}, en donde el cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, o alquilo C_{1-3}, el alquileno C_{1-3} de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH o alquilo C_{1-3}, y el heterociclilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más -OH;
X^1 y X^2 son cada uno independientemente N o $-C(R^5)$; y
R^4 es:
(i) $-S(O)_2-R^a$;
(ii) heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros de R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-3};
(iii) $-N(R^d)_2$, en donde R^d es independientemente en cada aparición H, alquilo C_{1-3}, o $-S(O)_2-R^a$, en donde el alquilo C_{1-3} de R^d está opcionalmente sustituido con uno o más -OH,
(iv) -NS(O)-(alquilo C_{1-3})$_2$, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más –OH,
(v) $-C(O)-N(R^e)_2$ en donde R^e es independientemente en cada aparición H, alquilo C_{1-3}, o heterociclo de 3-10 miembros, en donde el heterociclo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más oxo, o ambos R^e junto con el N al que están unidos se toman juntos para formar un heterociclilo de 3-10 miembros, en donde el heterociclilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más halo, oxo, - OH, NH_2, NH-$S(O)_2-R^a$, o $-S(O)_2-R^a$,
(vi) heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-3}, -OH, oxo o $-S(O)_2R^a$,
(vii) -S(O)-N(alquilo C_{1-3})-(alquilo C_{1-3}),
(viii) -CN,
(ix) $-(CH_2)_qOH$, en donde *q* es un número entero de 0-4,
(x) -C(O)-alquilo C_{1-3}, o
(xi) -P(O)(alquilo C_{1-3})$_2$;
o
(2) L^3 está ausente; y
uno de X^1 y X^2 es N o $C(R^5)$; y
el otro de X^1 y X^2 es N o C que se toma junto con R^4 y los átomos a los que están unidos para formar un heterociclilo de 5-10 miembros o un heteroarilo de 5-10 miembros, en donde

el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde R^b, independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en halo, oxo, alquilo C_{1-3}, -C(O)-alquilo C_{1-3}, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(alquilo C_{1-3}), -C(O)-N(alquilo C_{1-3})$_2$, -$S(O)_2$-R^a, cicloalquilo C_{3-6}, y heterociclilo de 3-6 miembros, en donde

el alquilo C_{1-3} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, OH, -$S(O)_2$-alquilo C_{1-3}, o cicloalquilo C_{3-6}, y

en donde el cicloalquilo C_{3-6} del alquilo R_{1-3} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-3} u -OH y

el cicloalquilo C_{3-6} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, cicloalquilo C_{3-6}, o alquilo C_{1-3}, y

en donde el alquilo C_{1-3} del cicloalquilo C_{3-6} de R^b está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más -OH, y

el heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^c, en donde R^c, independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-3}, -C(O)-alquilo C_{1-3}, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(alquilo C_{1-3}), -C(O)-N(alquilo C_{1-3})$_2$, -$S(O)_2$-R^a, cicloalquilo C_{3-6}, y heterociclilo de 3-6 miembros, en donde

el alquilo C_{1-3} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -$S(O)_2$-alquilo C_{1-6},

el cicloalquilo C_{3-6} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -OH o alquilo C_{1-6},

y el heterociclilo de 3-6 miembros de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -OH o alquilo C_{1-3}, y

en donde el alquilo C_{1-3} del heterociclilo de 3-6 miembros de R^c está opcional y adicionalmente con uno o más -OH;

R^a es, independientemente en cada aparición:

(i) alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, -$S(O)_2$-alquilo C_{1-3}o -N(alquilo C_{1-3})-C(O)-alquilo C_{1-3},

(ii) cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más -OH, -$C(O)_2$-alquilo C_{1-3}, -C(O)-NH(alquilo C_{1-3}), -C(O)-N(alquilo C_{1-3})$_2$, o –C(O)-heterociclilo C_{3-6}, o alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, o

(iii) heterociclilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-3};

R^5 es, independientemente en cada aparición, H, halo, -CN, heterociclilo de 3-6 miembros, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo u -OH, y en donde el alcoxi C_{1-3} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo; y

R^6 y R^7 son cada uno independientemente H o halo. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0194] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores:

m es un número entero de 0 a 2;

n es un número entero de 1 a 2;

p es un número entero de 0 a 1;

R^1, si está presente, en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en Cl, Br, F, I, -CN, alcoxi C_{1-3}, o alquilo C_{1-3}, en donde

el alcoxi C_{1-3} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más F, y

el alquilo C_{1-3} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más F;

R^2 es H, alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-4}, o heterociclilo de 3-4 miembros, en donde

el alquilo C_{1-3} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más F, -OH, $-NH_2$, u $-OCH_3$, y

el cicloalquilo C_{3-4} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH;

R^3, si está presente, es alquilo C_{1-3};

L^1 es alquileno C_{1-3}, en donde el alquileno C_{13} de L^1 está opcionalmente sustituido con uno o más metilo y en donde el metilo está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más -OH u $–OCH_3$;

L^2 es O; y

cualquiera de

(1) L^3 está ausente o es O, cicloalquilo C_{3-4}, heterociclilo de 3-7 miembros, o alquileno C_{1-4}, en donde

el cicloalquilo C_{3-4} está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, o $-CH_3$,

el alquileno C_{1-6} de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, $-CH_3$, y

X^1 y X^2 son cada uno independientemente N o $C(R^5)$; y

R^4 es:

(i) $-S(O)_2-R^a$;

(ii) heteroarilo de 5-6 miembros, en donde el heteroarilo de 5-6 miembros de R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más $-CH_3$;

(iii) $-N(R^d)_2$, en donde R^d es independientemente en cada aparición H, alquilo C_{1-3}, o $-S(O)_2-R^a$, en donde el alquilo C_{1-3} de R^d está opcionalmente sustituido con uno o más –OH,

(iv) $-NS(O)-(CH_3)_2$

(v) $-C(O)-N(R^e)_2$ en donde R^e es independientemente en cada aparición H, CH_3, o heterociclo de 3-6 miembros, en donde el heterociclo de 3-6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más oxo, o ambos R^e junto con el N al que están unidos se toman juntos para formar un heterociclilo de 3-7 miembros, en donde el heterociclilo de 3-7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más F, oxo, - OH, NH_2, $NH-S(O)_2-R^a$, o $-S(O)_2-R^a$,

(vi) heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-3}, -OH, oxo o $-S(O)_2R^a$,

(vii) $-S(O)-N(CH_3)-(CH_3)$,

(viii) -CN,

(ix) $-(CH_2)_qOH$, en donde *q* es un número entero de 0-2, o

(x) $-C(O)-CH_3$, o

(xi) $-P(O)(CH_3)_2$;

o

(2) L^3 está ausente; y

uno de X^1 y X^2 es N o $C(R^5)$; y

el otro de X^1 y X^2 es N o C que se toma junto con R^4, y los átomos a los que están unidos, para formar un heterociclilo de 5-8 miembros o un heteroarilo de 5-6 miembros, en donde

el heterociclilo de 5-8 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde R^b, independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en oxo, alquilo C_{1-3}, $-C(O)-CH_3$, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(CH_3)$, $-C(O)-N(CH_3)_2$, $-S(O)_2-R^a$, cicloalquilo C_{3-4}, y heterociclilo de 3-4 miembros, en donde

el alquilo C_{1-3} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más de F, OH, $-S(O)_2-CH_3$, o cicloalquilo C_{3-4}, y en donde el cicloalquilo C_{3-4} del alquilo C_{1-3} de R^b está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más CH_3 u -OH y

el cicloalquilo C_{3-4} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, cicloalquilo C_{3-4}, o alquilo C_{1-3}, y en donde el alquilo C_{1-3} del cicloalquilo C_{3-4} de R^b está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más -OH, y

el heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^c, en donde R^c, independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-3}, $-S(O)_2-R^a$, cicloalquilo C_{3-4}, y heterociclilo de 3-4 miembros, en donde

el alquilo C_{1-6} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más $-S(O)_2-CH_3$

el cicloalquilo C_{3-4} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más –OH o alquilo C_{1-3},

y el heterociclilo de 3-4 miembros de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -OH o metilo, y

en donde el metilo del heterociclilo de 3-4 miembros de R^c está opcional y adicionalmente con uno o más -OH;

R^a es, independientemente en cada aparición:

(i) alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más F, -OH, $-S(O)_2-CH_3$ o $-N(CH_3)-C(O)-CH_3$,

(ii) cicloalquilo C_{3-4} opcionalmente sustituido con uno o más -OH, $-C(O)_2-CH_3$, $-C(O)-NH(CH_3)$, $-C(O)-N(CH_3)_2$, o $-C(O)$-heterociclilo C_{3-4}, o metilo, en donde el metilo está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, o

(iii) heterociclilo de 3-4 miembros opcionalmente sustituido con uno o más metilo;

R^5 es, independientemente en cada aparición, H, Cl, F, -CN, heterociclilo de 3-4 miembros, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más F u -OH y en donde el alcoxi C_{1-3} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más F; y

cada R^6 y R^7 es independientemente H o F. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una

sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0195] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores,

m es un número entero de 0 a 2;

n es un número entero de 1 a 2;

p es un número entero de 0 a 1;

R^1, si está presente, en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, -CN, alcoxi C_{1-3}y alquilo C_{1-3}, en donde

el alcoxi C_{1-3} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, y

el alquilo C_{1-3} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

R^2 es H, alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-6}, o heterociclilo de 3-6 miembros, en donde

el alquilo C_{1-6} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más deuterio, halo, -OH, $-NH_2$ o alcoxi C_{1-3}, y

el cicloalquilo C_{3-6} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH;

R^3, si está presente, es alquilo C_{1-3};

L^1 es alquileno C_{1-3}, en donde

el alquileno C_{1-6} de L^1 está opcionalmente sustituido con uno o más deuterio o alquilo C_{1-3}, y en donde

el alquilo C_{1-3} está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más -OH o alcoxi C_{1-3};

L^2 es O; y

cualquiera de

(1) L^3 está ausente o es O, cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo de 3-6 miembros, o alquileno C_{1-3}, en donde

el cicloalquilo C_{3-6} de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH o alquilo C_{1-3},

el alquileno C_{1-3} de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH o alquilo C_{1-3}, en donde

el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, y

el heterociclilo de 3-6 miembros de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH o alquilo C_{1-3};

X^1 y X^2 son cada uno independientemente N o $C(R^5)$; y

R^4 es:

(i) $-S(O)_2-R^a$;

(ii) heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros de R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-3};

(iii) $-N(R^d)_2$, en donde R^d es independientemente en cada aparición H, alquilo C_1-$_3$, o $-S(O)_2-R^a$, en donde

el alquilo C_{1-3} de R^d está opcionalmente sustituido con uno o más -OH,

(iv) -NS(O)-(alquilo $C_{1-3})_2$, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más –OH,

(v) $-C(O)-N(R^e)_2$ en donde R^e es independientemente en cada aparición H, alquilo C_{1-3} o heterociclo de 3-6 miembros, en donde

el heterociclo de 3-6 miembros de R^e está opcionalmente sustituido con uno o más oxo, o ambos R^e junto con el N al que están unidos se toman juntos para formar un heterociclilo de 3-6 miembros, en donde

el heterociclilo de 3-6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más halo, oxo, -OH, NH_2, -NH-$S(O)_2$-R^a, o -$S(O)_2$-R^a,

(vi) heterociclilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-3}, -OH, oxo o -$S(O)_2R^a$,

(vii) -S(O)-N(alquilo C_{1-3})-(alquilo C_{1-3}),

(viii) -CN,

(ix) -$(CH_2)_q$OH, en donde *q* es un número entero de 0-3,

(x) -C(O)-alquilo C_{1-3}, o

(xi) -P(O)(alquilo C_{1-3})$_2$;

o

(2) L^3 está ausente; y

uno de X^1 y X^2 es N o C(R^5); y

el otro de X^1 y X^2 es N o C que se toma junto con R^4, y los átomos a los que están unidos, para formar un heterociclilo de 5-8 miembros o un heteroarilo de 5-10 miembros, en donde

el heterociclilo de 5-8 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde

R^b, independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en -OH, halo, oxo, alquilo C_{1-3}, -C(O)-alquilo C_{1-3}, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(alquilo C_{1-3}), -C(O)-N(alquilo C_{1-3})$_2$, -$S(O)_2$-R^a, cicloalquilo C_{3-6} y heterociclilo de 3-6 miembros, en donde

el alquilo C_{1-3} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, OH, -$S(O)_2$-alquilo C_{1-3}, o cicloalquilo C_{3-6}, y en donde

el cicloalquilo C_{3-6} del alquilo R_{1-3} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-3} u -OH y

el cicloalquilo C_{3-6} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, cicloalquilo C_{3-6}, o alquilo C_{1-3}, y en donde

el alquilo C_{1-3} del cicloalquilo C_{3-6} de R^b está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más -OH, deuterio o halo, y

el heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^c, en donde

R^c, independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-3}, -C(O)-alquilo C_{1-3}, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(alquilo C_{1-3}), -C(O)-N(alquilo C_{1-3})$_2$, -$S(O)_2$-R^a, cicloalquilo C_{3-6} y heterociclilo de 3-6 miembros, en donde

el alquilo C_{1-3} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -$S(O)_2$-alquilo C_{1-3},

el cicloalquilo C_{3-6} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -OH o alquilo C_{1-3}, y

el heterociclilo de 3-6 miembros de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -OH o alquilo C_{1-3}, y en donde

el alquilo C_{1-3} del heterociclilo de 3-6 miembros de R^c está opcional y adicionalmente con uno o más -OH;

R^a es, independientemente en cada aparición:

(i) alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, -$S(O)_2$-alquilo C_{1-3}o -N(alquilo C_{1-3})-

C(O)-alquilo C_{1-3},

(ii) cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más -OH, -$C(O)_2$-alquilo C_{1-3}, -C(O)-NH(alquilo C_{1-3}), -C(O)-N(alquilo $C_{1-3})_2$, o –C(O)-heterociclilo C_{3-6}, o alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más -OH,

(iii) heterociclilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-3}, o

(iv) NH(alquilo C_{1-3});

R^5 es, independientemente en cada aparición, H, halo, -CN, heterociclilo de 3-6 miembros, alquilo C_{1-3}, o alcoxi C_{1-3}, en donde

el alquilo C_{1-3} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo u -OH, y

el alcoxi C_{1-3} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

X^3 es N o C(R^6);

X^4 es N o C(R^7);

y

R^6 y R^7 son cada uno independientemente H o halo.

[0196] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores,

m es un número entero de 0 a 2;

n es 1;

p es un número entero de 0;

R^1, si está presente, en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, -CN, alcoxi C_{1-3}y alquilo C_{1-3}, en donde

el alcoxi C_{1-3} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, y

el alquilo C_{1-3} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

R^2 es H, alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-6}, o heterociclilo de 3-6 miembros, en donde

el alquilo C_{1-6} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más deuterio, halo, -OH, -NH_2 o alcoxi C_{1-3}, y

el cicloalquilo C_{3-6} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH;

L^1 es alquileno C_{1-3}, en donde

el alquileno C_{1-6} de L^1 está opcionalmente sustituido con uno o más deuterio;

L^2 es O; y

cualquiera de

(1) L^3 está ausente o es O, cicloalquilo C_{3-6}, heterociclilo de 3-6 miembros, o alquileno C_{1-3}, en donde

el cicloalquilo C_{3-6} de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH o alquilo C_{1-3},

el alquileno C_{1-3} de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH o alquilo C_{1-3}, en donde

el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, y

el heterociclilo de 3-6 miembros de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH o alquilo C_{1-3};

X^1 y X^2 son cada uno independientemente N o C(R^5); y

R^4 es:

(i) $-S(O)_2-R^a$;

(ii) heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros de R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-3};

(iii) $-N(R^d)_2$, en donde R^d es independientemente en cada aparición H, alquilo C_{1-3}, o $-S(O)_2-R^a$, en donde el alquilo C_{1-3} de R^d está opcionalmente sustituido con uno o más -OH,

(iv) $-NS(O)-(\text{alquilo } C_{1-3})_2$, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más –OH,

(v) $-C(O)-N(R^e)_2$ en donde R^e es independientemente en cada aparición H, alquilo C_{1-3} o heterociclo de 3-6 miembros, en donde

el heterociclo de 3-6 miembros de R^e está opcionalmente sustituido con uno o más oxo, o ambos R^e junto con el N al que están unidos se toman juntos para formar un heterociclilo de 3-6 miembros, en donde

el heterociclilo de 3-6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más halo, oxo, -OH, NH_2, $-NH-S(O)_2-R^a$, o $-S(O)_2-R^a$,

(vi) heterociclilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-3}, -OH, oxo o $-S(O)_2R^a$,

(ix) $-(CH_2)_qOH$, en donde *q* es un número entero de 0-3;

o

(2) L^3 está ausente; y

uno de X^1 y X^2 es N o $C(R^5)$; y

el otro de X^1 y X^2 es N o C que se toma junto con R^4, y los átomos a los que están unidos, para formar un heterociclilo de 5-8 miembros o un heteroarilo de 5-10 miembros, en donde

el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde

R^b, independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en -OH, halo, oxo, alquilo C_{1-3}, -C(O)-alquilo C_{1-3}, $-C(O)-NH_2$, -C(O)-NH(alquilo C_{1-3}), -C(O)-N(alquilo $C_{1-3})_2$, $-S(O)_2-R^a$, cicloalquilo C_{3-6} y heterociclilo de 3-6 miembros, en donde

el alquilo C_{1-3} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, OH, $-S(O)_2$-alquilo C_{1-3}, o cicloalquilo C_{3-6}, y en donde

el cicloalquilo C_{3-6} del alquilo R_{1-3} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-3} u -OH y

el cicloalquilo C_{3-6} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, cicloalquilo C_{3-6}, o alquilo C_{1-3}, y en donde

el alquilo C_{1-3} del cicloalquilo C_{3-6} de R^b está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más -OH, deuterio o halo, y

el heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^c, en donde

R^c, independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-3}, -C(O)-alquilo C_{1-3}, $-C(O)-NH_2$, -C(O)-NH(alquilo C_{1-3}), -C(O)-N(alquilo $C_{1-3})_2$, $-S(O)_2-R^a$, cicloalquilo C_{3-6} y heterociclilo de 3-6 miembros, en donde

el alquilo C_{1-3} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -$S(O)_2$-alquilo C_{1-3},

el cicloalquilo C_{3-6} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -OH o alquilo C_{1-3}, y

el heterociclilo de 3-6 miembros de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -OH o alquilo C_{1-3}, y en donde

el alquilo C_{1-3} del heterociclilo de 3-6 miembros de R^c está opcional y adicionalmente con uno o más -OH;

R^a es, independientemente en cada aparición:

(i) alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, -$S(O)_2$-alquilo C_{1-3}o -N(alquilo C_{1-3})-C(O)-alquilo C_{1-3},

(ii) cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más -OH, -$C(O)_2$-alquilo C_{1-3}, -C(O)-NH(alquilo C_{1-3}), -C(O)-N(alquilo $C_{1-3})_2$, o –C(O)-heterociclilo C_{3-6}, o alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más -OH,

(iii) heterociclilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-3}, o

(iv) NH(alquilo C_{1-3});

R^5 es, independientemente en cada aparición, H, halo, -CN, heterociclilo de 3-6 miembros, alquilo C_{1-3}, o alcoxi C_{1-3}, en donde

el alquilo C_{1-3} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo u -OH, y

el alcoxi C_{1-3} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

X^3 es N o C(R^6);

X^4 es N o C(R^7);

y

R^6 y R^7 son cada uno independientemente H o halo.

[0197] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores,

m es un número entero de 0 a 2;

n es 1;

p es un número entero de 0;

R^1, si está presente, en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, -CN, alcoxi C_{1-3}y alquilo C_{1-3}, en donde

el alcoxi C_{1-3} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, y

el alquilo C_{1-3} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

R^2 es H;

L^1 es alquileno C_{1-3}, en donde

el alquileno C_{1-6} de L^1 está opcionalmente sustituido con uno o más deuterio;

L^2 es O; y

cualquiera de

(1) L^3 está ausente o es alquileno C_{1-3}, en donde

el alquileno C_{1-3} de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH o alquilo C_{1-3};

X^1 y X^2 son cada uno independientemente N o $C(R^5)$; y

R^4 es:

(i) $-S(O)_2-R^a$;

(ii) $-(CH_2)_qOH$, en donde *q* es un número entero de 0-3;

o

(2) L^3 está ausente; y

uno de X^1 y X^2 es N o $C(R^5)$; y

el otro de X^1 y X^2 es N o C que se toma junto con R^4, y los átomos a los que están unidos, para formar un heterociclilo de 5-8 miembros o un heteroarilo de 5-20 miembros, en donde

el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde

R^b es, independientemente en cada aparición, oxo, o cicloalquilo C_{3-6}, en donde el cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, cicloalquilo C_{3-6}, o alquilo C_{1-3}, y

el heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^c, en donde

R^c se selecciona, independientemente en cada aparición, del grupo que consiste en alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-6}, en donde el cicloalquilo C_{3-6} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -OH o alquilo C_{1-3};

R^a es, independientemente en cada aparición:

(i) alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, $-S(O)_2$-alquilo C_{1-3}o -N(alquilo C_{1-3})-C(O)-alquilo C_{1-3};

R^5 es, independientemente en cada aparición, H, halo, alquilo C_{1-3}, o alcoxi C_{1-3}, en donde

el alquilo C_{1-3} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo u -OH, y

el alcoxi C_{1-3} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

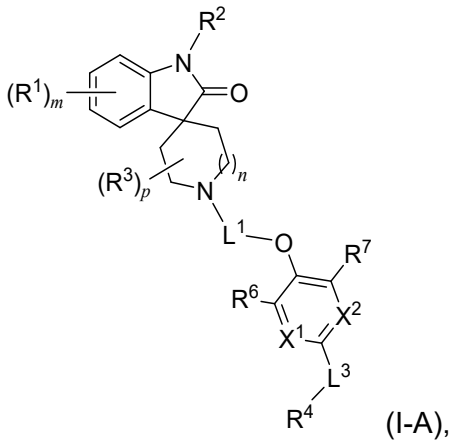
X^3 es N o $C(R^6)$;

X^4 es N o $C(R^7)$;

y

R^6 y R^7 son cada uno independientemente H o halo.

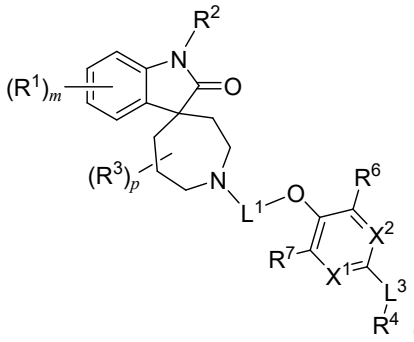
[0198] En algunas modalidades, se proporciona en este documento un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (I-A):



(I-A),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde: *n* es 1 o 2; y *m*, *p*, R^1, R^2, R^3, L^1, L^3, R^4, X^1, X^2, R^6, y R^7 son como se definen para la fórmula (I). En algunas variaciones, *m*, *p*, R^1, R^2, R^3, L^1, L^3, R^4, X^1, X^2, R^6, y R^7 de fórmula (I-A) son como se definen para un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de esta.

[0199] En algunas modalidades, se proporciona en este documento un compuesto de fórmula (I) o fórmula (I-A), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (I-A1):



(I-A1),

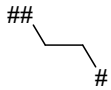
o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde: *m, p*, R^1, R^2, R^3, L^1, L^3, R^4, X^1, X^2, R^6, y R^7 son como se definen para la fórmula (I). En algunas variaciones, *m*, *p*, R^1, R^2, R^3, L^1, L^3, R^4, X^1, X^2, R^6, y R^7 de fórmula (I-A1) son como se definen para un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de esta.

[0200] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^2 es H. En algunas variaciones proporcionadas en este documento también se aplican a un compuesto de fórmula (I'), o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0201] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A1), o un estereoisómero o

tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, *m* es un número entero de 0 a 4. En algunas modalidades, *m* es un número entero de 0 a 2. En algunas modalidades, *m* es 0. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a un compuesto de fórmula (I'), o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0202] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, *p* es un número entero de 0 a 10. En algunas modalidades, *p* es 0 o 1. En algunas modalidades, *p* es 0. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I'), o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0203] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^1 es alquileno C_{1-6}. En algunas modalidades, L^1 es alquileno C_{1-3}. En algunas modalidades, L^1 es etileno. En algunas modalidades, L^1 es  en donde, # indica el punto de unión a -O- y ## indica el punto de unión al resto de la molécula. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0204] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^3 está ausente. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0205] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^4 es $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, R^4 es $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es metilo. En algunas modalidades, R^4 es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

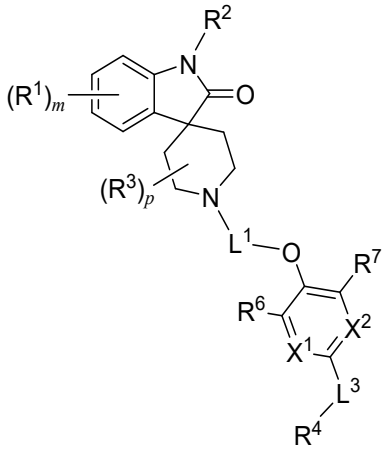
[0206] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, cada uno de X^1 y X^2 es $C(R^5)$. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a

un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0207] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^5 es H. En algunas variaciones proporcionadas en este documento también se aplican a un compuesto de fórmula (I'), o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0208] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, cada uno de R^6 y R^7 es H. En algunas variaciones proporcionadas en este documento también se aplican a un compuesto de fórmula (I'), o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

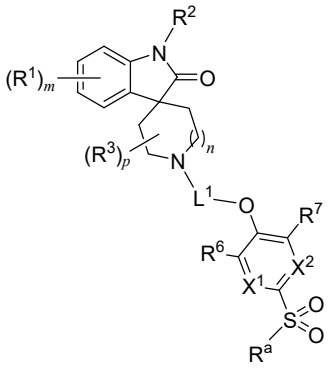
[0209] En algunas modalidades, se proporciona en este documento un compuesto de fórmula (I) o fórmula (I-A), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (I-A2):



(I-A2),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m, p*, R^1, R^2, R^3, L^1, L^3, R^4, X^1, X^2, R^6, y R^7 son como se definen para la fórmula (I). En algunas variaciones, *m*, *p*, R^1, R^2, R^3, L^1, L^3, R^4, X^1, X^2, R^6, y R^7 de fórmula (I-A2) son como se definen para un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de esta.

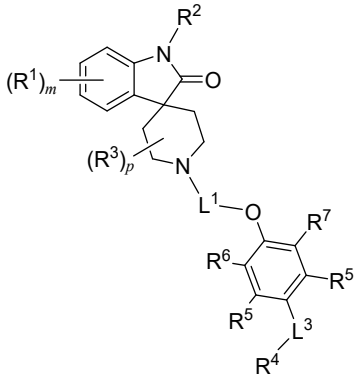
[0210] En algunas modalidades, se proporciona en este documento un compuesto de fórmula (I) o fórmula (I-A), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (I-A3):



(I-A3),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde: *n* es 1 o 2; y en donde *m*, *n*, *p*, R^1, R^2, R^3, L^1, X^1, X^2, R^6, R^7, y R^a son como se definen para la fórmula (I). En algunas variaciones, *m*, *n*, *p*, R^1, R^2, R^3, L^1, X^1, X^2, R^6, R^7, y R^a de fórmula (I-A3) son como se definen para un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de esta.

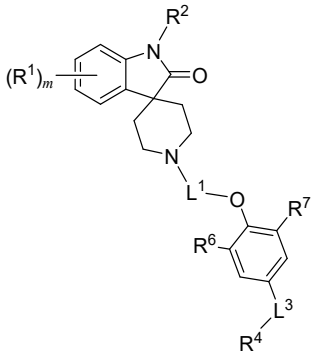
[0211] En algunas modalidades, se proporciona en este documento un compuesto de fórmula (I), (I-A), o (I-A2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (I-B):



(I-B),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde: *m, p*, R^1, R^2, R^3, L^1, L^3, R^4, R^5, R^6, y R^7 son como se definen para la fórmula (I). En algunas variaciones, *m*, *p*, R^1, R^2, R^3, L^1, L^3, R^4, R^5, R^6, y R^7 de fórmula (I-B) son como se definen para un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de esta.

[0212] En algunas modalidades, se proporciona en este documento un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), o (I-B), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (I-B1):

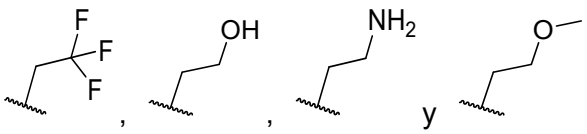


(I-B1),

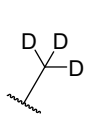
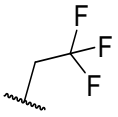
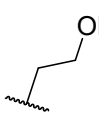
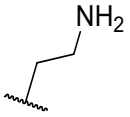
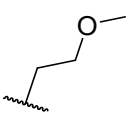
o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde: *m,* R^1, R^2, L^1, L^3, R^4, R^6, y R^7 son como se definen para la fórmula (I). En algunas variaciones, *m*, R^1, R^2, L^1, L^3, R^4, R^6, y R^7 de fórmula (I-B1) son como se definen para un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de esta.

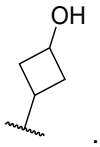
[0213] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^2 es H. En algunas variaciones proporcionadas en este documento también se aplican a un compuesto de fórmula (I'), o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

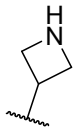
[0214] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^2 es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, R^2 es metilo. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0215] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^2 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, o alcoxi C_{1-6}. En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, o alcoxi C_{1-3}. En algunas modalidades, R^2 es etilo opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, NH_2, o alcoxi C_{1-3}. En algunas modalidades, R^2 se selecciona del grupo que consiste en  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0216] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), tal como un compuesto de fórmula (I-

A), (I-A2), (I-B), o (I-B1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^2 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más deuterio, halo, -OH, o alcoxi C_{1-6}. En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más deuterio, halo, -OH, o alcoxi C_{1-3}. En algunas modalidades, R^2 es metilo opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, NH_2, o alcoxi C_{1-3}. En algunas modalidades, R^2 es etilo opcionalmente sustituido con uno o más deuterio, halo, -OH, NH_2, o alcoxi C_{1-3}. En algunas modalidades, R^2 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  y  .

[0217] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^2 es cicloalquilo C_{3-10} está opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, R^2 es cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, R^2 es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0218] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^2 es heterociclilo de 3-15 miembros. En algunas modalidades, R^2 es un heterociclilo de 3-6 miembros. En algunas modalidades, R^2 es,  o  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0219] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, *m* es un número entero de 0 a 4. En algunas modalidades, *m* es un número entero de 0 a 2. En algunas modalidades, *m* es 0. En algunas modalidades, *m* es 1. En algunas modalidades, *m* es 2. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a un compuesto de fórmula (I'), o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0220] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B1), o un

estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^1 es halo. En algunas modalidades, R^1 es Cl. En algunas modalidades, R^1 es Br. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

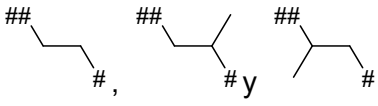
[0221] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^1 es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^1 es metilo. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0222] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^1 es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo. En algunas modalidades, R^1 es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo. En algunas modalidades, R^1 es metilo, en donde el metilo de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más F. En algunas modalidades. R^1 es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

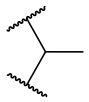
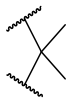
[0223] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^1 es -CN. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

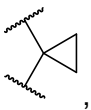
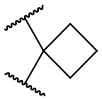
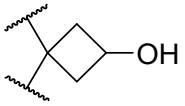
[0224] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, *p* es un número entero de 0 a 10. En algunas modalidades, *p* es 0. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0225] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^1 es alquileno C_{1-6}, en donde el alquileno C_{1-6} de L^1 está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}.

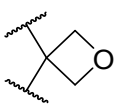
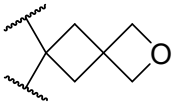
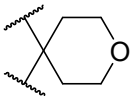
En algunas modalidades, L^1 es alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, L^1 es etileno opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, L^1 se selecciona del grupo que consiste en  , y en donde, para cada L^1, # indica el punto de unión a -O- y ## indica el punto de unión al resto de la molécula. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

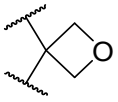
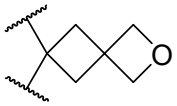
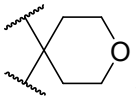
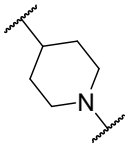
[0226] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^3 está ausente. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

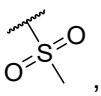
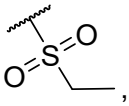
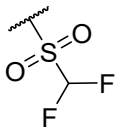
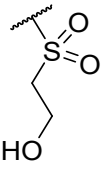
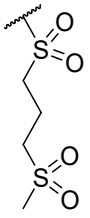
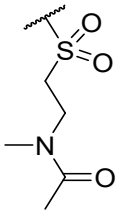
[0227] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^3 es alquileno C_{1-6}. En algunas modalidades, L^3 es alquileno C_{1-3}. En algunas modalidades, L^3 se selecciona del grupo que consiste en  , y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

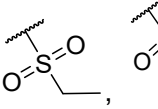
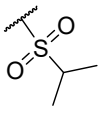
[0228] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^3 es cicloalquilo C_{3-10}, en donde el cicloalquilo C_{3-10} de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, L^3 es cicloalquilo C_{3-8}, en donde el cicloalquilo C_{3-8} de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, L^3 se selecciona del grupo que consiste en  ,  y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

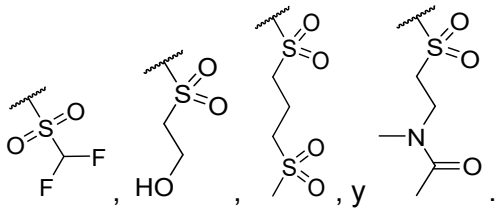
[0229] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^3 es heterociclilo de 3-10 miembros. En algunas modalidades, L^3 es heterociclilo de 3-6 miembros. En

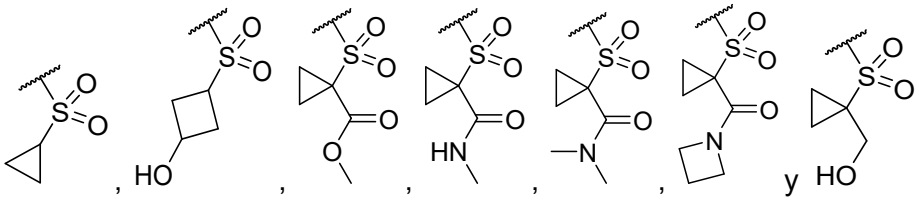
algunas modalidades, L^3 se selecciona del grupo que consiste en  ,  y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

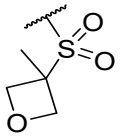
[0230] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), tal como un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^3 es heterociclilo de 3-10 miembros. En algunas modalidades, L^3 es heterociclilo de 3-6 miembros. En algunas modalidades, L^3 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  y  .

[0231] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^4 es $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, $-S(O)_2$-alquilo C_{1-6}, o -N(alquilo C_{1-6})-C(O)-alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^4 es $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, $-S(O)_2$-alquilo C_{1-3}, o -N(alquilo C_{1-3})-C(O)-alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, R^4 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

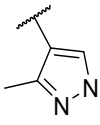
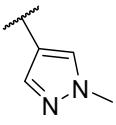
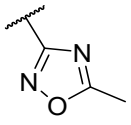
[0232] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), tal como un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,

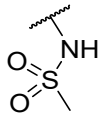
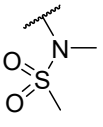
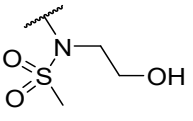


[0233] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es cicloalquilo C_{3-10}. R^4 es $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es cicloalquilo C_{3-10}, en donde el cicloalquilo C_{3-10} de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, $C(O)_2$-alquilo C_{1-6}, -C(O)-NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)-N(alquilo $C_{1-6})_2$, –C(O)-heterociclilo C_{3-10} o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, R^4 es $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es cicloalquilo C_{3-6}, en donde el cicloalquilo C_{3-6} de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, $C(O)_2$-alquilo C_{1-6}, -C(O)-NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)-N(alquilo $C_{1-6})_2$, –C(O)-heterociclilo C_{3-10}, o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, R^4 es $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es cicloalquilo C_{3-6}, en donde el cicloalquilo C_{3-6} de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, $C(O)_2$-alquilo C_{1-3}, -C(O)-NH(alquilo C_{1-3}), -C(O)-N(alquilo $C_{1-3})_2$, –C(O)-heterociclilo C_{3-6}, o alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, R^4 se selecciona del grupo que consiste en  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0234] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es heterociclilo de 3-10 miembros. En algunas modalidades R^4 es $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es heterociclilo de 3-10 miembros, en donde el heterociclilo de 3-10 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^4 es $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es heterociclilo de 3-6 miembros, en donde el heterociclilo de 3-6 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, en donde R^4 es $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es heterociclilo de 3-6 miembros, en donde el heterociclilo de 3-6 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, R^4 es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un

estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

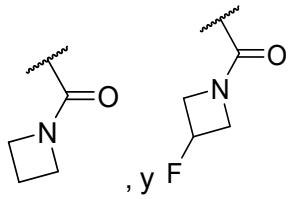
[0235] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es heteroarilo de 5-20 miembros. En algunas modalidades, R^4 es heteroarilo de 5-20 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^4 es heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^4 es heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, R^4 es heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más metilo. En algunas modalidades, R^4 se selecciona del grupo que consiste en  ,  y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0236] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es $-N(R^d)_2$, en donde cada uno de R^d es independientemente H, o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^d está opcionalmente sustituido con uno o más –OH o $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^4 es $-N(R^d)_2$, en donde cada R^d es independientemente H, o alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} de R^d está opcionalmente sustituido con uno o más –OH, o $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, R^4 es $-N(R^d)_2$, en donde cada R^d es independientemente H, o alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} de R^d está opcionalmente sustituido con uno o más –OH o $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es metilo. En algunas modalidades, R^4 se selecciona del grupo que consiste en $-NH_2$,  ,  , y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

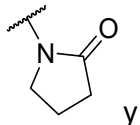
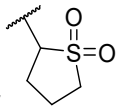
[0237] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es $-C(O)-N(R^e)_2$, en donde cada uno de R^e es independientemente H o alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^4 es $-C(O)-N(^{Re})_2$, en donde cada R^e es independientemente H o alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, R^4 es $-C(O)-N(^{Re})_2$, en donde cada R^e es independientemente H o metilo. En algunas modalidades, R^4 es $-C(O)-NH_2$. En algunas modalidades, R^4 es $-C(O)-NH(CH_3)$. En algunas modalidades, R^4 es $-C(O)-N(CH_3)_2$. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también

aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

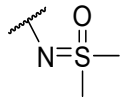
[0238] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es -C(O)-N(R^e)$_2$, en donde ambos R^e junto con el N al que están unidos se toman juntos para formar un heterociclilo de 3-10 miembros. En algunas modalidades R^4 es –C(O)-N(R^e)$_2$, en donde ambos R^e junto con el N al que están unidos se toman juntos para formar un heterociclilo de 3-10 miembros, en donde el heterociclilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más halo, oxo, -OH, NH_2, NH-S(O)$_2$-R^a, o -S(O)$_2$-R^a, en donde R^a es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades R^4 es –C(O)-N(R^e)$_2$, en donde ambos R^e junto con el N al que están unidos se toman juntos para formar un heterociclilo de 3-7 miembros, en donde el heterociclilo de 3-7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más halo, oxo, -OH, NH_2, NH-S(O)$_2$-R^a, o -S(O)$_2$-R^a, en donde R^a es alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades R^4 es –C(O)-N(R^e)$_2$, en donde ambos R^e junto con el N al que están unidos se toman juntos para formar un heterociclilo de 3-7 miembros, en donde el heterociclilo de 3-7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más halo, oxo, -OH, NH_2, NH-S(O)$_2$-R^a, o -S(O)$_2$-R^a, en donde R^a es metilo. En algunas modalidades, R^4 se selecciona del grupo que consiste en

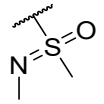


, y . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0239] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más oxo. En algunas modalidades, R^4 es heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más oxo. En algunas modalidades, R^4 se selecciona del grupo que consiste en  y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0240] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es -NS(O)-(alquilo C_{1-6})$_2$. En algunas modalidades, R^4 es -NS(O)-(alquilo C_{1-3})$_2$. En algunas modalidades,

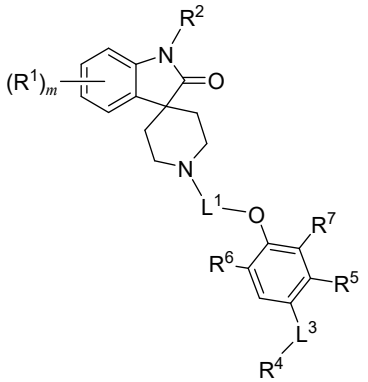
en donde R^4 es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0241] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es -S(O)-N(alquilo C_{1-6})-(alquilo C_{1-6}). En algunas modalidades, R^4 es -S(O)-N(alquilo C_{1-3})-(alquilo C_{1-3}). En algunas modalidades, R^4 es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0242] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es -CN. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0243] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es -P(O)(alquilo C_{1-6})$_2$. En algunas modalidades, R^4 es -P(O)(alquilo C_{1-3})$_2$. En algunas modalidades, R^4 es -P(O)$(CH_3)_2$. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

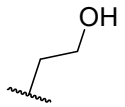
[0244] En algunas modalidades, se proporciona en este documento un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), o (I-B), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (I-B2):



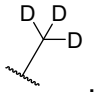
(I-B2),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde: R^5 es halo, -CN, heterociclilo de 3-10 miembros, alquilo C_{1-6}, o alcoxi -C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, u -OH y en donde el alcoxi C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halo; y *m*, R^1, R^2, L^1, L^3, R^4, R^6, y R^7 son como se definen para la fórmula (I). En algunas variaciones, *m*, R^1, R^2, L^1, L^3, R^4, R^6, y R^7 de fórmula (I-B2) son como se definen para un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de esta.

[0245] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^2 es H. En algunas variaciones proporcionadas en este documento también se aplican a un compuesto de fórmula (I'), o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0246] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^2 es cicloalquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH. En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH. En algunas modalidades, R^2 es metilo. En algunas modalidades, R^2 es etilo, en donde el etilo de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH. En algunas modalidades, R^2 es 

. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0247] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), tal como un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^2 es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más deuterio. En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más deuterio. En algunas modalidades, R^2 es metilo, en donde el metilo de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más deuterio. En algunas modalidades, R^2 es 

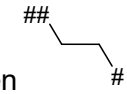
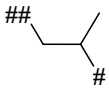
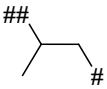
.

[0248] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, *m* es 1. En algunas variaciones proporcionadas en este documento también se aplican a un compuesto de fórmula (I'), o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

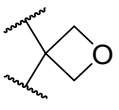
[0249] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B2), o un

estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^1 es halo. En algunas modalidades, R^1 es Cl. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

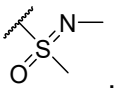
[0250] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^1 es -CN. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

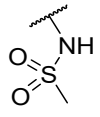
[0251] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde L^1 es alquileno C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con -OH o alcoxi C_{1-6}. En algunas modalidades, L^1 es metileno. En algunas modalidades, L^1 es etileno opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más -OH o alcoxi C_{1-6}; En algunas modalidades, L^1 se selecciona del grupo que consiste en  ,  y  en donde, para cada L^1, **#** indica el punto de unión a -O- y **##** indica el punto de unión al resto de la molécula. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0252] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^3 está ausente. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0253] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^3 es heterociclilo de 3-10 miembros. En algunas modalidades, L^3 es heterociclilo de 3-6 miembros. En algunas modalidades, L^3 es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

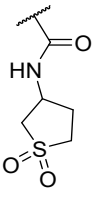
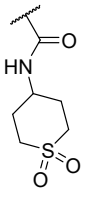
[0254] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^4 es $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^4 es $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, R^4 es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

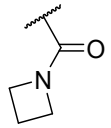
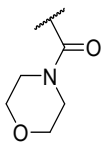
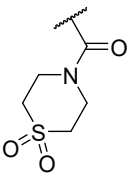
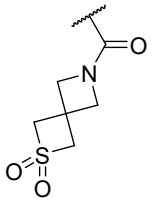
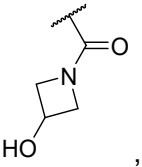
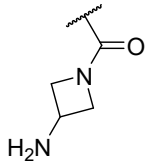
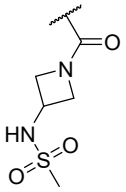
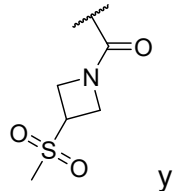
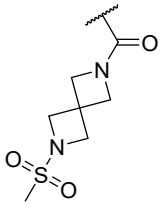
[0255] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II) tal como un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es $-NS(O)-(\text{alquilo } C_{1-6})_2$. En algunas modalidades, R^4 es $-NS(O)-(\text{alquilo } C_{1-6})_2$. En algunas modalidades, R^4 es $-NS(O)-(\text{alquilo } C_{1-3})_2$. En algunas modalidades, R^4 es  .

[0256] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es $-N(R^d)_2$, en donde cada uno de R^d es independientemente H, alquilo C_1-$_6$, o $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^4 es $-N(R^d)_2$, en donde cada R^d es independientemente H, alquilo C_1-$_3$, o $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, R^4 es $-N(R^d)_2$, en donde cada R^d es independientemente H, alquilo C_1-$_6$, o $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es metilo. En algunas modalidades, R^4 se selecciona del grupo que consiste en $-NH_2$, y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0257] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es $-C(O)-N(R^e)_2$, en donde cada uno de R^e es independientemente H o alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^4 es $-C(O)-N(^{Re})_2$, en donde cada R^e es independientemente H o alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, R^4 es $-C(O)-N(^{Re})_2$, en donde cada R^e es independientemente H o metilo. En algunas modalidades, R^4 es $-C(O)-NH_2$. En algunas modalidades, R^4 es $-C(O)-NH(CH_3)$. En algunas modalidades, R^4 es $-C(O)-N(CH_3)_2$. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0258] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores,

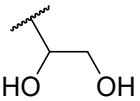
R^4 es $–C(O)-N(R^e)_2$, en donde cada uno de R^e es independientemente H o heterociclo de 3-10 miembros, en donde el heterociclo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más oxo. En algunas modalidades, R^4 es $–C(O)-N(R^e)_2$, en donde cada uno de R^e es independientemente H o heterociclo de 3-6 miembros, en donde el heterociclo de 3-6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más oxo. En algunas modalidades, R^4 se selecciona del grupo que consiste en  y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

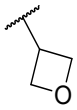
[0259] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es $-C(O)-N(R^e)_2$, en donde ambos R^e junto con el N al que están unidos se toman juntos para formar un heterociclilo de 3-10 miembros. En algunas modalidades R^4 es $-C(O)-N(R^e)_2$, en donde ambos R^e junto con el N al que están unidos se toman juntos para formar un heterociclilo de 3-10 miembros, en donde el heterociclilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más oxo, -OH, NH_2, o $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades R^4 es $-C(O)-N(R^e)_2$, en donde ambos R^e junto con el N al que están unidos se toman juntos para formar un heterociclilo de 3-7 miembros, en donde el heterociclilo de 3-7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más halo, oxo, -OH, NH_2, $NH-S(O)_2-R^a$, o $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades R^4 es $-C(O)-N(R^e)_2$, en donde ambos R^e junto con el N al que están unidos se toman juntos para formar un heterociclilo de 3-7 miembros, en donde el heterociclilo de 3-7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más halo, oxo, -OH, NH_2, $NH-S(O)_2-R^a$, o $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es metilo. En algunas modalidades, R^4 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0260] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores,

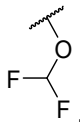
R^5 es halo. En algunas modalidades, R^5 es Cl, o F. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0261] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^5 es -CN. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0262] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^5 es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, u -OH. En algunas modalidades, R^5 es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, u -OH. En algunas modalidades, R^5 es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más flúor, u -OH. En algunas modalidades, R^5 se selecciona del grupo que consiste en metilo,  ,  ,  y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

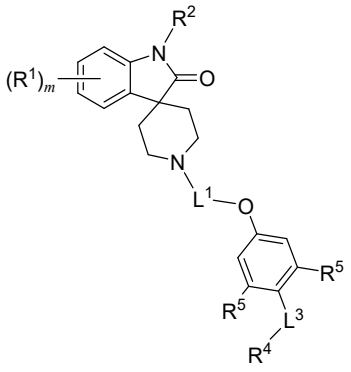
[0263] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^5 es heterociclilo de 3-10 miembros. En algunas modalidades, R^5 es heterociclilo de 3-6 miembros. En algunas modalidades, R^5 es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0264] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^5 es alcoxi C_{1-6}, en donde el alcoxi C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halo. En algunas modalidades, R^5 es alcoxi C_{1-3}, en donde el alcoxi C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más halo. En algunas modalidades, R^5 es alcoxi C_{1-3}, en donde el alcoxi C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más

flúor. En algunas modalidades, R^5 es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0265] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^6 y R^7 son cada uno independientemente H o halo. En algunas modalidades, R^6 y R^7 son cada uno independientemente H o flúor. En algunas modalidades, cada uno de R^6 y R^7 es H. En algunas modalidades, uno de R^6 y R^7 es H y el otro de R^6 y R^7 es flúor. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0266] En algunas modalidades, se proporciona en este documento un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), o (I-B), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (I-B3):



(I-B3),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde: cada R^5 es, independientemente en cada aparición, halo, -CN, heterociclilo de 3-10 miembros, alquilo C_{1-6}, o alcoxi -C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, u -OH y en donde el alcoxi C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halo; y m, R^1, R^2, L^1, L^3, R^4, R^6, R^7 son como se definen para la fórmula (I). En algunas variaciones, m, R^1, R^2, L^1, L^3, R^4, R^6, y R^7 de fórmula (I-B3) son como se definen para un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de esta.

[0267] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B3), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^2 es H. En algunas variaciones proporcionadas en este documento también se aplican a un compuesto de

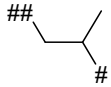
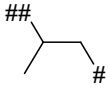
fórmula (I'), o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0268] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B3), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^2 es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^2 es metilo. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0269] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B3), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, *m* es un número entero de 0 a 4. En algunas modalidades, *m* es 0 o 1. En algunas modalidades, *m* es 0. En algunas modalidades, *m* es 1. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a un compuesto de fórmula (I'), o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

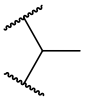
[0270] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B3), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^1 es halo. En algunas modalidades, R^1 es Cl. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

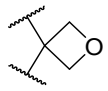
[0271] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B3), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^1 es -CN. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0272] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B3), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde L^1 es alquileno C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con -OH o alcoxi C_{1-6}. En algunas modalidades, L^1 es metileno. En algunas modalidades, L^1 es etileno opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más -OH o alcoxi C_{1-6}; En algunas modalidades, L^1 se selecciona del grupo que consiste en  ,  y  en donde, para cada L^1, **#** indica el punto de unión a -O- y **##** indica el punto de unión al resto de la molécula. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero

de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

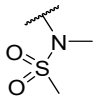
[0273] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B3), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^3 está ausente. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

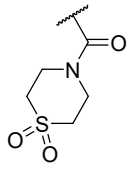
[0274] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B3), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^3 es alquileno C_{1-6}. En algunas modalidades, L^3 es alquileno C_{1-3}. En algunas modalidades, L^3 es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0275] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B3), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^3 es heterociclilo de 3-10 miembros. En algunas modalidades, L^3 es heterociclilo de 3-6 miembros. En algunas modalidades, L^3 es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0276] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B3), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^4 es $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^4 es $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, R^4 es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

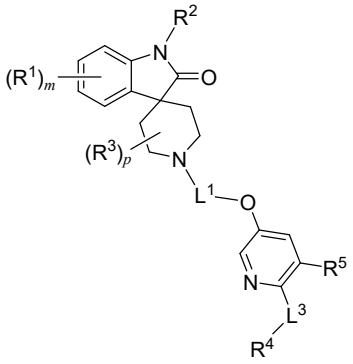
[0277] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B3), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es $-N(R^d)_2$, en donde cada uno de R^d es independientemente alquilo C_{1-6}, o $-S(O)_2-R^a$, y en donde R^a es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^4 es $-N(R^d)_2$, en donde cada R^d es independientemente alquilo C_{1-3}, o $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, R^4 es $-N(R^d)_2$, en donde cada R^d es metilo,

o -$S(O)_2$-R^a, en donde R^a es metilo. En algunas modalidades, R^4 es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0278] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B3), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es -$C(O)$-$N(R^e)_2$, en donde ambos R^e junto con el N al que están unidos se toman juntos para formar un heterociclilo de 3-10 miembros, en donde el heterociclilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más oxo. En algunas modalidades R^4 es –$C(O)$-$N(R^e)_2$, en donde ambos R^e junto con el N al que están unidos se toman juntos para formar un heterociclilo de 3-7 miembros, en donde el heterociclilo de 3-7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más oxo. En algunas modalidades, R^4 es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0279] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B3), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^5 se selecciona, independientemente en cada aparición, del grupo que consiste en halo y alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^5 se selecciona, independientemente en cada aparición, del grupo que consiste en halo y alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, R^5 se selecciona, independientemente en cada aparición, del grupo que consiste en F y metilo. En algunas modalidades, cada R^5 es F. En algunas modalidades, cada R^5 es metilo. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

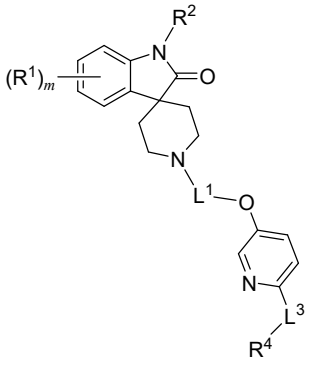
[0280] En algunas modalidades, se proporciona en este documento un compuesto de fórmula (I), (I-A), o (I-A2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (I-C):



(I-C),

[0281] o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde: *m, p*, R^1, R^2, R^3, L^1, L^3, R^4, y R^5 son como se definen para la fórmula (I). En algunas variaciones, *m*, *p*, R^1, R^2, R^3, L^1, L^3, R^4, y R^5 de fórmula (I-C) son como se definen para un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de esta.

[0282] En algunas modalidades, se proporciona en este documento un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), o (I-C), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (I-C1):



(I-C1),

[0283] o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde: *m*, R^1, R^2, R^3, L^1, L^3, y R^4, son como se definen para la fórmula (I). En algunas variaciones, *m*, R^1, R^2, R^3, L^1, L^3, y R^4 de fórmula (I-C) son como se definen para un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de esta.

[0284] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-C), o (I-C1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^2 es H. En algunas variaciones proporcionadas en este documento también se aplican a un compuesto de fórmula (I'), o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

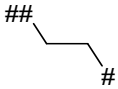
[0285] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-C), o (I-C1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores,

m es un número entero de 0 a 4. En algunas modalidades, *m* es un número entero de 0 a 2. En algunas modalidades, *m* es 1. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a un compuesto de fórmula (I'), o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0286] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-C), o (I-C1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^1 es halo. En algunas modalidades, R^1 es Cl. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0287] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-C), o (I-C1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^1 es -CN. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

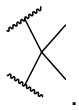
[0288] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-C), o (I-C1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores,

L^1 es alquileno C_{1-6}. En algunas modalidades, L^1 es etileno. En algunas modalidades, L^1 es 

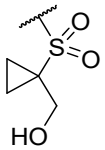
en donde, **#** indica el punto de unión a -O- y **##** indica el punto de unión al resto de la molécula. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

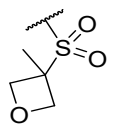
[0289] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-C), o (I-C1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^3 está ausente. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0290] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-C), o (I-C1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores,

L^3 es alquileno C_{1-6}. En algunas modalidades, L^3 es alquileno C_{1-3}. En algunas modalidades, L^3 es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0291] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-C), o (I-C1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^4 es $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, R^4 es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

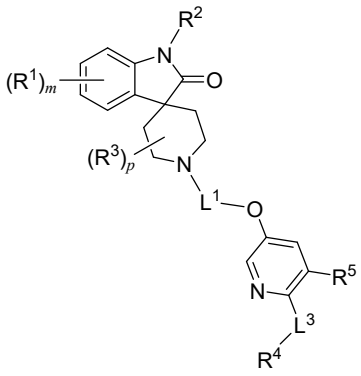
[0292] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-C), o (I-C1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es cicloalquilo C_{3-10}. R^4 es $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es cicloalquilo C_{3-10}, en donde el cicloalquilo C_{3-10} de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}, y en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, R^4 es $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es cicloalquilo C_{3-6}, en donde el cicloalquilo C_{3-6} de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}, y en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, R^4 es $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es cicloalquilo C_{3-6}, en donde el cicloalquilo C_{3-6} de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, R^4 es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0293] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-C), o (I-C1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es heterociclilo de 3-10 miembros. En algunas modalidades R^4 es $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es heterociclilo de 3-10 miembros, en donde el heterociclilo de 3-10 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^4 es $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es heterociclilo de 3-6 miembros, en donde el heterociclilo de 3-6 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, en donde R^4 es $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es heterociclilo de 3-6 miembros, en donde el heterociclilo de 3-6 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, R^4 es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero

o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0294] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-C), o (I-C1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es $-C(O)-N(R^e)_2$, en donde cada uno de R^e es independientemente H o alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^4 es $-C(O)-N(^{Re})_2$, en donde cada R^e es independientemente H o alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, R^4 es $-C(O)-N(^{Re})_2$, en donde cada R^e es independientemente H o metilo. En algunas modalidades, R^4 es $-C(O)-NH_2$. En algunas modalidades, R^4 es $-C(O)-N(CH_3)_2$. En algunas modalidades, R^4 es $-C(O)-NH_2$. En algunas modalidades, R^4 es $-C(O)-NH(CH_3)$. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0295] En algunas modalidades, se proporciona en este documento un compuesto de fórmula (I), (I-A), o (I-A2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (I-C2):



(I-C2),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde: R^5 es halo, -CN, heterociclilo de 3-10 miembros, alquilo C_{1-6}, o alcoxi $-C_{1-6}$, en donde el alquilo C_{1-6} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, u -OH y en donde el alcoxi C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halo; *m*, *p*, R^1, R^2, R^3, L^1, L^3, y R^4, son como se definen para la fórmula (I). En algunas variaciones, R^5 es halo, -CN, heterociclilo de 3-10 miembros, alquilo C_{1-6}, o alcoxi -C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, u -OH y en donde el alcoxi C_{1-6} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo; *m*, *p*, R^1, R^2, R^3, L^1, L^3, y R^4 de fórmula (I-C2) son como se definen para un compuesto de fórmula (I'), o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0296] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-C), o (I-C2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^2 es H. En algunas variaciones proporcionadas en este documento también se aplican a un compuesto de

fórmula (I'), o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

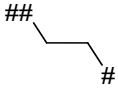
[0297] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-C), o (I-C2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, *m* es un número entero de 0 a 4. En algunas modalidades, *m* es un número entero de 0 a 2. En algunas modalidades, *m* es 1. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a un compuesto de fórmula (I'), o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0298] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-C), o (I-C2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^1 es halo. En algunas modalidades, R^1 es Cl. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0299] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-C), o (I-C2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^1 es -CN. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0300] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), (I-A), (I-A2), (I-C), o (I-C2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^1 es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo. En algunas modalidades, R^1 es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo. En algunas modalidades, R^1 es metilo, en donde el metilo de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más F. En algunas modalidades. R^1 es 

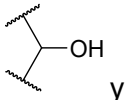
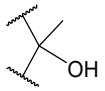
. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

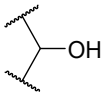
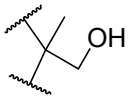
[0301] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-C), o (I-C2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^1 es alquileno C_{1-6}. En algunas modalidades, L^1 es etileno. En algunas modalidades, L^1 es, 

en donde **#** indica el punto de unión a -O- y **##** indica el punto de unión al resto de la molécula. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula

(I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

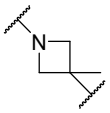
[0302] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-C), o (I-C2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^3 está ausente. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0303] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), (I-A), (I-A2), (I-C), o (I-C2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^3 es alquileno C_{1-6}, en donde el alquileno C_{1-6} de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, o alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, L^3 es alquileno C_{1-3}, en donde el alquileno C_{1-6} de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, o alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, L^3 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

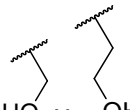
[0304] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), tal como un compuesto de fórmula (I'), (I-A), (I-A2), (I-C), o (I-C2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^3 es alquileno C_{1-6}, en donde el alquileno C_{1-6} de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, L^3 es alquileno C_{1-3}, en donde el alquileno C_{1-6} de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, o alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, L^3 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  y  .

[0305] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), (I), (I-A), (I-A2), (I-B), o (I-B1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^3 es cicloalquilo C_{3-10}, en donde el cicloalquilo C_{3-10} de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, L^3 es cicloalquilo C_{3-8}, en donde el cicloalquilo C_{3-8} de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, L^3 es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier

variación o modalidad de este.

[0306] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), tal como un compuesto de fórmula (I'), (I-A), (I-A2), (I-C), o (I-C2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^3 es heterociclilo de 3-10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más oxo -OH o alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, L^3 es heterociclo de 3-6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más -OH o alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, L^3 es  .

[0307] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-C), o (I-C2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^4 es $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, R^4 es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0308] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-C), o (I-C2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es $-(CH_2)_qOH$, en donde *q* es un número entero de 0-6. R^4 es $-(CH_2)_qOH$, en donde *q* es un número entero de 0-2. En algunas modalidades, R^4 es -OH. En algunas modalidades, R^4 se selecciona del grupo que consiste en  y . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0309] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), (I-A), (I-A2), (I-C), o (I-C2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es -C(O)-alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^4 es -C(O)-alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, R^4 es $-C(O)CH_3$. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

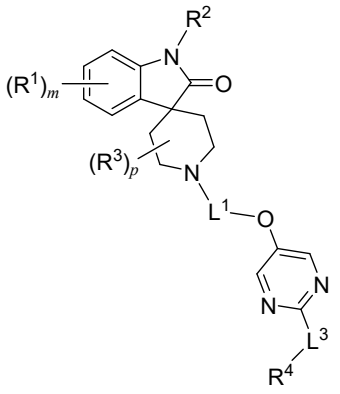
[0310] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), (I-C), o (I-C2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^5 es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^5 es alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, R^5 es metilo. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de

cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0311] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), (I-A), (I-A2), (I-C), o (I-C2) o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^5 es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo. En algunas modalidades, R^5 es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo. En algunas modalidades, R^5 es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más flúor. En algunas modalidades, R^5 es  . En algunas modalidades, R^5 es metilo. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0312] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), (I-A), (I-A2), (I-C), o (I-C2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^5 es halo. En algunas modalidades, R^5 es Cl, o F. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0313] En algunas modalidades, se proporciona en este documento un compuesto de fórmula (I), (I-A), o (I-A2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (I-D):



(I-D),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde: *m*, *p*, R^1, R^2, R^3, L^1, L^3, y R^4, son como se definen para la fórmula (I). En algunas variaciones, *m*, *p*, R^1, R^2, R^3, L^1, L^3, y R^4 de fórmula (I-D) son como se definen para un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de esta.

[0314] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), o (I-D), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^2 es H. En

algunas variaciones proporcionadas en este documento también se aplican a un compuesto de fórmula (I'), o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0315] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), tal como un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), o (I-D), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^2 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más deuterio. En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más deuterio. En algunas modalidades, R^2 es metilo opcionalmente sustituido con uno o más deuterio. En algunas modalidades, R^2 es 

.

[0316] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), o (I-D), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, *m* es un número entero de 0 a 4. En algunas modalidades, *m* es un número entero de 0 a 2. En algunas modalidades, *m* es 1. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a un compuesto de fórmula (I'), o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0317] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), o (I-D), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^1 es halo. En algunas modalidades, R^1 es Cl. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0318] En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (II), tal como un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), o (I-D), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^1 es Cl, o I.

[0319] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), o (I-D), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^1 es -CN. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0320] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), o (I-D), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^1 es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo. En algunas modalidades, R^1 es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo. En algunas modalidades, R^1 es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más F. En algunas modalidades, R^1 es metilo, en donde el metilo de R^1 está opcionalmente

sustituido con uno o más F. En algunas modalidades, R^1 es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

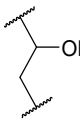
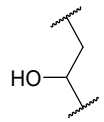
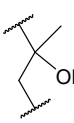
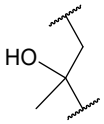
[0321] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), o (I-D), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^1 es alquileno C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, L^1 es etileno opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, L^1 se selecciona del grupo que consiste en  en donde para cada L^1, **#** indica el punto de unión a -O- y **##** indica el punto de unión al resto de la molécula. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

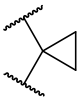
[0322] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), o (I-D), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^3 está ausente. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

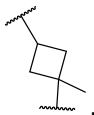
[0323] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), o (I-D), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^3 es -O-. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

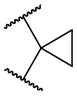
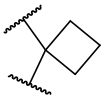
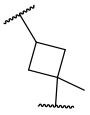
[0324] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), o (I-D), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^3 es alquileno C_{1-6}. En algunas modalidades, L^3 es alquileno C_{1-3}. En algunas modalidades, L^3 es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0325] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), (I-A), (I-A2), o (I-D), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^3 es alquileno C_{1-6}, en donde el alquileno C_{1-6} de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, o alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, L^3 es alquileno C_{1-3}, en donde el alquileno C_{1-6} de L^3 está opcionalmente sustituido con

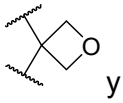
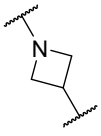
uno o más -OH, o alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, L^3 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , , , , , , y .

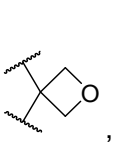
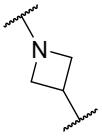
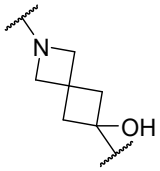
[0326] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), o (I-D), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^3 es cicloalquilo C_{3-10}. En algunas modalidades, L^3 es cicloalquilo C_{3-8}. En algunas modalidades, L^3 es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

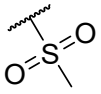
[0327] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), (I-A), (I-A2), o (I-D), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^3 es cicloalquilo C_{3-10}, en donde el cicloalquilo C_{3-10} de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, L^3 es cicloalquilo C_{3-8}, en donde el cicloalquilo C_{3-8} de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, L^3 se selecciona del grupo que consiste en  , y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0328] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II),tal como un compuesto de fórmula (I'), (I-A), (I-A2), o (I-D), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^3 es cicloalquilo C_{3-10}, en donde el cicloalquilo C_{3-10} de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, L^3 es cicloalquilo C_{3-8}, en donde el cicloalquilo C_{3-8} de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, L^3 se selecciona del grupo que consiste en  ,  , y  .

[0329] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), (I-A), (I-A2), o (I-D), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^3 es heterociclilo de 3-10 miembros. En algunas modalidades, L^3 es heterociclilo de 3-6 miembros. En algunas

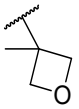
modalidades, L^3 se selecciona del grupo que consiste en  y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

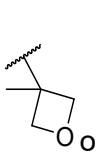
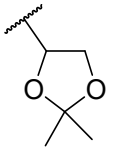
[0330] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), tal como un compuesto de (I'), (I-A), (I-A2), o (I-D), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^3 es heterociclilo de 3-10 miembros. En algunas modalidades, L^3 es heterociclilo de 3-6 miembros. En algunas modalidades, L^3 se selecciona del grupo que consiste en  ,  y  .

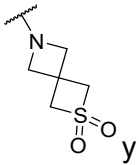
[0331] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), o (I-D), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^4 es $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, R^4 es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0332] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), o (I-D), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es $-C(O)-N(R^e)_2$, en donde cada uno de R^e es H. En algunas modalidades, R^4 es $-C(O)-NH_2$. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0333] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), o (I-D), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^4 es heterociclo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^4 es heterociclo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-3}. En

algunas modalidades, R^4 es heterociclo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más metilo. En algunas modalidades, R^4 es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0334] En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (II), tal como un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A2), o (I-D), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es,  o  .

[0335] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), (I-A), (I-A2), o (I-D), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^4 es heterociclo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^4 es heterociclo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, R^4 es heterociclo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más metilo. En algunas modalidades, R^4 se selecciona del grupo que consiste en  y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

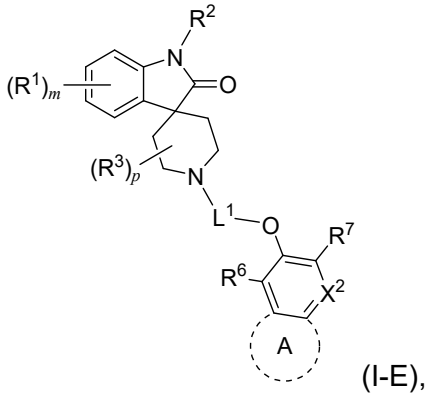
[0336] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), (I-A), (I-A2), o (I-D), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es -$(CH_2)_q$OH, en donde *q* es un número entero de 0-6. R^4 es -$(CH_2)_q$OH, en donde *q* es un número entero de 0-2. En algunas modalidades, R^4 es -OH. En algunas modalidades, R^4 se selecciona del grupo que consiste en  y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0337] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), (I-A), (I-A2), o (I-D), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es -$N(R^d)_2$,

en donde cada uno de R^d es independientemente H. En algunas modalidades, R^4 es $-NH_2$. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0338] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), (I-A), (I-A2), o (I-D), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es $-P(O)(\text{alquilo } C_{1\text{-}6})_2$. En algunas modalidades, R^4 es $-P(O)(\text{alquilo } C_{1\text{-}3})_2$. En algunas modalidades, R^4 es $-P(O)(CH_3)_2$. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

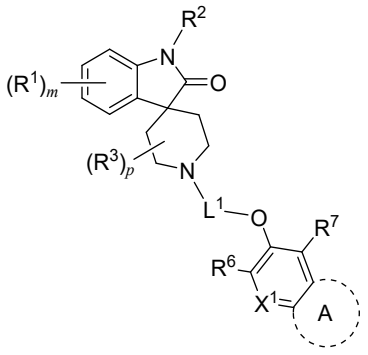
[0339] En algunas modalidades, se proporciona en este documento un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (I-E):



(I-E),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde: el anillo A es heterociclilo de 5-10 miembros o un heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros del anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, y en donde el heteroarilo de 5-10 miembros del anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más R^c; y *m*, *p*, R^1, R^2, R^3 L^1, X^2, R^b, R^c, R^6, y R^7 son como se definen para la fórmula (I). En algunas variaciones, el anillo A es heterociclilo de 5-10 miembros o un heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros del anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, y en donde el heteroarilo de 5-10 miembros del anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más R^c; y *m*, *p*, R^1, R^2, R^3 L^1, X^2, R^b, R^c, R^6, y R^7 de fórmula (I-E) son como se definen para un compuesto de fórmula (I'), o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

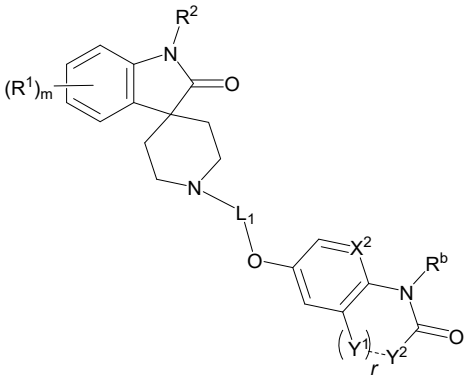
[0340] En algunas modalidades, se proporciona en este documento un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (I-E1):



(I-E1),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde: el anillo A es heterociclilo de 5-10 miembros o un heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros del anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, y en donde el heteroarilo de 5-10 miembros del anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más R^c; y *m*, *p*, R^1, R^2, R^3 L^1, X^1, R^b, R^c, R^6, y R^7 son como se definen para la fórmula (I). En algunas variaciones, el anillo A es heterociclilo de 5-10 miembros o un heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros del anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, y en donde el heteroarilo de 5-10 miembros del anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más R^c; y *m*, *p*, R^1, R^2, R^3, L^1, X^1, R^b, R^c, R^6, y R^7 de fórmula (I-E1) son como se definen para un compuesto de fórmula (I'), o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0341] En algunas modalidades, se proporciona en este documento un compuesto de fórmula (I'), (I-A), (I-A2), o (I-E), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (I-E2):

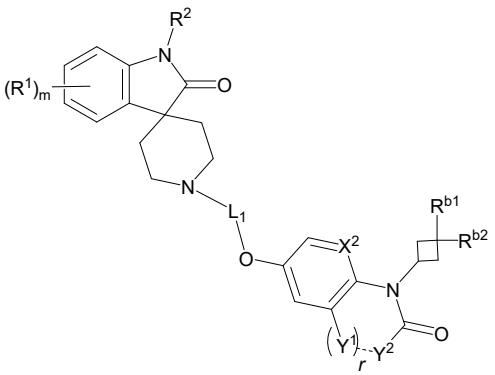


(I-E2),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde: *r* es un número entero de 0-1; Y^1 e Y^2 son cada uno independientemente C o N, opcionalmente sustituidos con uno o más H o R^b; y *m*, R^1, R^2, L^1, X^2 y R^b son como se definen para la fórmula (I'), o (II); y en donde la línea discontinua representa un enlace simple o doble.

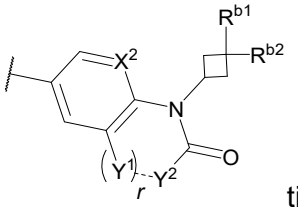
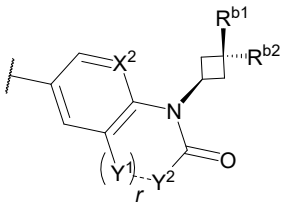
[0342] En algunas modalidades, se proporciona en este documento un compuesto de fórmula (I'), (I-A), (I-A2), o (I-E), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos,

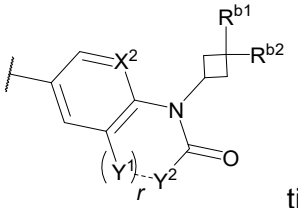
en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (I-E3):

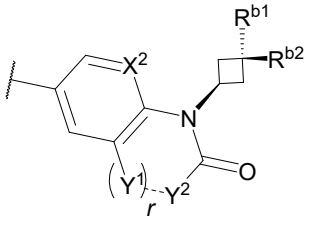


(I-E3),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde: *r* es un número entero de 0-1; Y^1 e Y^2 son cada uno independientemente C o N, opcionalmente sustituidos con uno o más H o R^b; R^{b1} es OH; R^{b2} es H, alquilo C_{1-6}, o cicloalquilo C_{3-10}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^{b2} está opcionalmente sustituido con uno o más OH; y *m*, R^1, R^2, L^1, X^2, y R^b son como se definen para la fórmula (I'), o (II); y en donde la línea discontinua representa un enlace simple o doble.

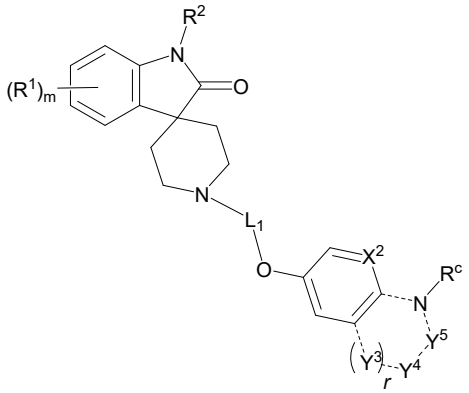
[0343] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), (I-A) (I-A2), o (I-E3) o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por,  tiene una configuración estereoquímica representada por  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0344] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), (I-A) (I-A2), o (I-E3) o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por,  tiene una configuración estereoquímica representada por



. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

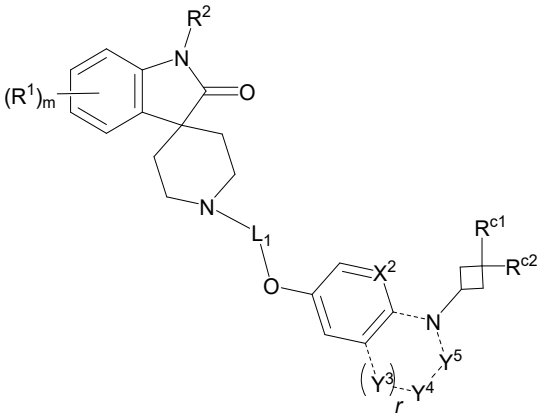
[0345] En algunas modalidades, se proporciona en este documento un compuesto de fórmula (I'), (I-A), (I-A2), o (I-E), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (I-E4):



[0346] (I-E4),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde: *r* es un número entero de 0-1; Y^2, Y^3 e Y^4 son cada uno independientemente C o N, opcionalmente sustituidos con uno o más H o R^c; y *m*, R^1, R^2, L^1, X^2, y R^c son como se definen para la fórmula (I'), o (II); y en donde la línea discontinua representa un enlace simple o doble.

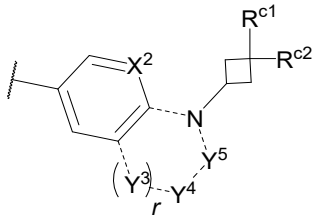
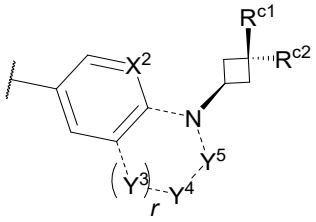
[0347] En algunas modalidades, se proporciona en este documento un compuesto de fórmula (I'), (I-A), (I-A2), o (I-E), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (I-E5):

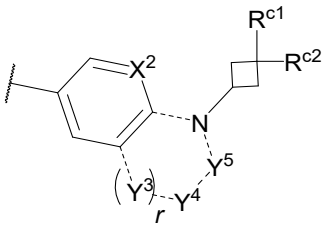
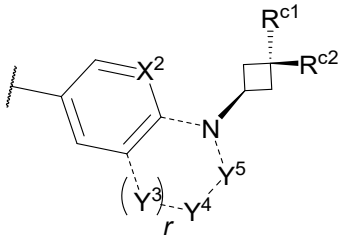


(I-E5),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los

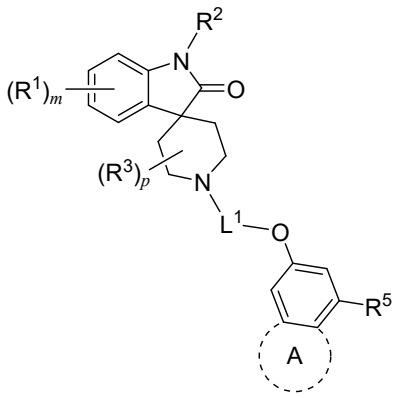
anteriores, en donde: *r* es un número entero de 0-1; Y^3, Y^4 e Y^5 son cada uno independientemente C o N, opcionalmente sustituidos con uno o más H o R^c; R^{c1} es OH; R^{c2} es H, alquilo C_{1-6}, o cicloalquilo C_{3-10}, en donde el alquilo C_{1-6}de R^{c2} está opcionalmente sustituido con uno o más OH; y *m*, R^1, R^2, L^1, X^2, y R^c son como se definen para la fórmula (I'), o (II); y en donde la línea discontinua representa un enlace simple o doble.

[0348] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), (I-A) (I-A2), o (I-E5) o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por,  tiene una configuración estereoquímica representada por  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0349] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), (I-A) (I-A2), o (I-E) o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por,  tiene una configuración estereoquímica representada por  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0350] En algunas modalidades, se proporciona en este documento un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E), o (I-E1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de

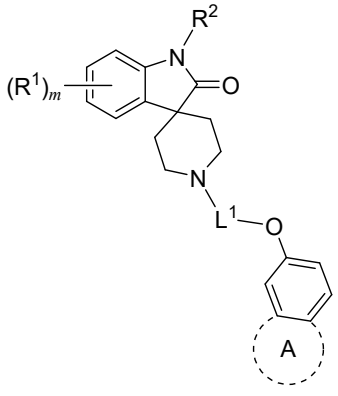
estos, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (I-F):



(I-F),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde: el anillo A es heterociclilo de 5-10 miembros o un heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros del anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, y en donde el heteroarilo de 5-10 miembros del anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más R^c; y *m*, *p*, R^1, R^2, R^3, L^1, R^5, R^b, y R^c, son como se definen para la fórmula (I). En algunas variaciones, el anillo A es heterociclilo de 5-10 miembros o un heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros del anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, y en donde el heteroarilo de 5-10 miembros del anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más R^c; y *m*, *p*, R^1, R^2, R^3, L^1, R^5, R^b, y R^c de fórmula (I-F) son como se definen para un compuesto de fórmula (I'), o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0351] En algunas modalidades, se proporciona en este documento un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), o (I-F), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (I-F1):



(I-F1),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde: el anillo A es heterociclilo de 5-10 miembros o un heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros del anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, y en donde el heteroarilo de 5-10 miembros del anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más R^c; y *m*, R^1,

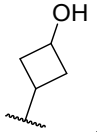
R^2, L^1, R^b, y R^c, son como se definen para la fórmula (I). En algunas variaciones, el anillo A es heterociclilo de 5-10 miembros o un heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros del anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, y en donde el heteroarilo de 5-10 miembros del anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más R^c; y *m*, R^1, R^2, L^1, R^b, y R^c de fórmula (I-F1) son como se definen para un compuesto de fórmula (I'), o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0352] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), (I-F), o (I-F1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^2 es H. En algunas variaciones proporcionadas en este documento también se aplican a un compuesto de fórmula (I'), o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0353] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), (I-F), o (I-F1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^2 es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, $-NH_2$, o alcoxi C_{1-6}. En algunas modalidades, R^2 es metilo. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0354] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), tal como un compuesto de fórmula (I'), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), (I-F), o (I-F1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^2 es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más deuterio, -OH, $-NH_2$, o alcoxi C_{1-6}. En algunas modalidades, R^2 es metilo opcionalmente sustituido con uno o más deuterio. En algunas modalidades, R^2 es 

.

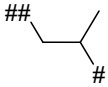
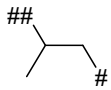
[0355] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), (I-F), o (I-F1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^2 es cicloalquilo C_{3-10}, en donde el cicloalquilo C_{3-10} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, R^2 es cicloalquilo C_{3-6}, en donde el cicloalquilo C_{3-6} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, R^2 es 

. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0356] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), (I-F), o (I-F1),

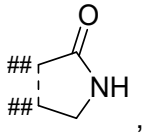
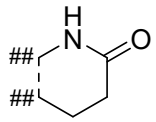
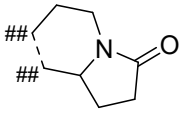
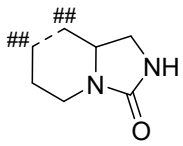
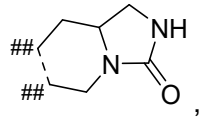
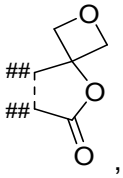
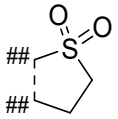
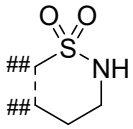
o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, *m* es un número entero de 0 a 4. En algunas modalidades, *m* es un número entero de 0 a 2. En algunas modalidades, *m* es 0 o 1. En algunas modalidades, *m* es 0. En algunas modalidades, *m* es 1. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a un compuesto de fórmula (I'), o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

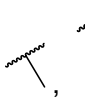
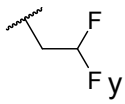
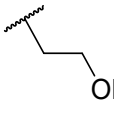
[0357] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), (I-F), o (I-F1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^1 es halo. En algunas modalidades, R^1 es Cl. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0358] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), (I-F), o (I-F1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^1 es -CN. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este. En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), (I-F), o (I-F1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^1 es alquileno C_{1-6}, en donde el alquileno C_{1-6} de L^1 está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, L^1 es etileno, en donde el etileno de L^1 está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, L^1 se selecciona del grupo que consiste en  ,  y,  en donde, para cada L^1, **#** indica el punto de unión a -O- y **##** indica el punto de unión al resto de la molécula. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

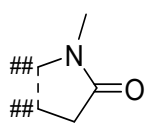
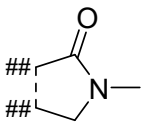
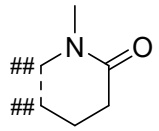
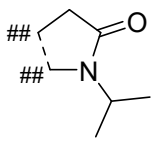
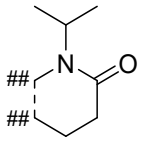
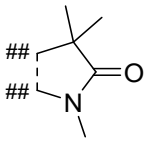
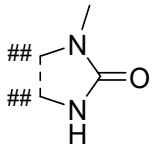
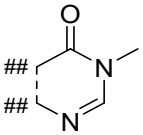
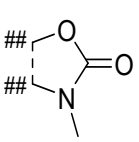
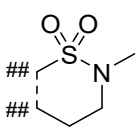
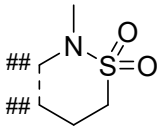
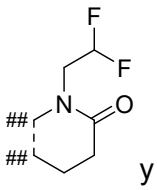
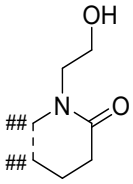
[0359] En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), (I-F), o (I-F1), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el anillo es un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más de R^b, en donde R^b es oxo. En algunas modalidades, el anillo A es un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más de R^b, en donde R^b es oxo. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o

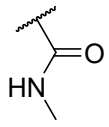
un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

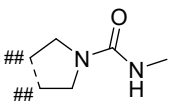
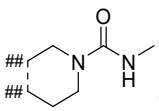
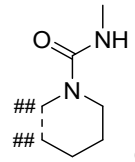
[0360] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), (I-F), o (I-F1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las anteriores, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  y  , en donde ## representa un punto de unión al resto de la molécula y la línea punteada representa un enlace simple o doble. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0361] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E1), (I-E2), (I-F), o (I-F1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el anillo A es un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde cada R^b es independientemente oxo, o alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, el anillo A es un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde cada R^b es independientemente oxo, o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más halo, OH, o -$S(O)_2$-alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, el anillo A es un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde cada R^b es independientemente oxo, o alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, o -$S(O)_2$-alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, el anillo A es un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde cada R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en oxo,  ,  ,  y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0362] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E1), (I-E2), (I-F), o (I-F1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las

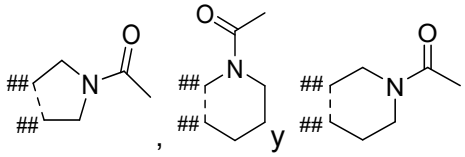
anteriores, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  y  , en donde ## representa un punto de unión al resto de la molécula y la línea punteada representa un enlace simple o doble. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0363] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E1), (I-E2), (I-F), o (I-F1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el anillo A es un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde uno o más de R^b es -C(O)-NH(alquilo C_{1-6}). En algunas modalidades, el anillo A es un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde uno o más de R^b es -C(O)-NH(alquilo C_{1-3}). En algunas modalidades, el anillo A es un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde uno o más de R^b es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

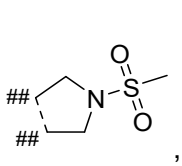
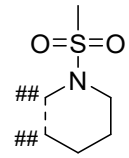
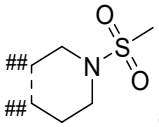
[0364] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E1), (I-E2), (I-F), o (I-F1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las anteriores, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en  ,  , y,  en donde **##** representa un punto de unión al resto de la molécula y la línea punteada representa un enlace simple o doble. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican

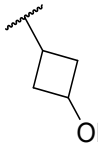
a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

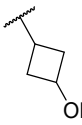
[0365] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E1), (I-E2), (I-F), o (I-F1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el anillo A es un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde uno o más de R^b es -C(O)-alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, el anillo A es un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde uno o más de R^b es -C(O)-alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, el anillo A es un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde uno o más de R^b es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

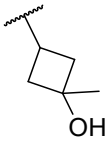
[0366] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E1), (I-E2), (I-F), o (I-F1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las anteriores, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en  , en donde **##** representa un punto de unión al resto de la molécula y la línea punteada representa un enlace simple o doble. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0367] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E1), (I-E2), (I-F), o (I-F1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el anillo A es un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde uno o más de R^b es $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, el anillo A es un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde uno o más de R^b es $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, el anillo A es un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde uno o más de R^b es $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es metilo. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

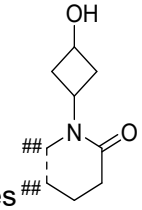
[0368] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E1), (I-E2), (I-F), o (I-F1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las anteriores, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en  ,  , y  en donde **##** representa un punto de unión al resto de la molécula y la línea punteada representa un enlace simple o doble. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0369] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E1), (I-E2), (I-F), o (I-F1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el anillo A es un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde R^b es cicloalquilo C_{3-10}, en donde el cicloalquilo C_{3-10} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, el anillo A es un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde R^b es cicloalquilo C_{3-6}, en donde el cicloalquilo C_{3-6} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, el anillo A es un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde uno o más de R^b es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

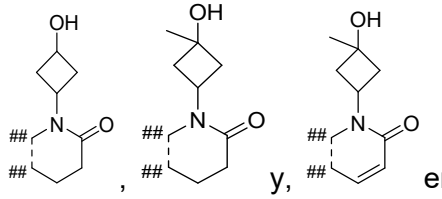
[0370] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), (I-A) o (I-A2), (I-E1), (I-E2), (I-F), o (I-F1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el anillo A es un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde uno o más de R^b es cicloalquilo C_{3-10}, en donde el cicloalquilo C_{3-10} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más -OH o alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, el anillo A es un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde R^b es cicloalquilo C_{3-6}, en donde el cicloalquilo C_{3-6} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más -OH o alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, el anillo A es un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde uno o más de R^b se selecciona del grupo que consiste en  y



. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

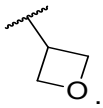
[0371] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E1), (I-E2), (I-F), o (I-F1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las anteriores, el anillo A es 

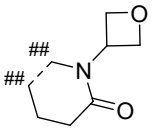
, en donde **##** representa un punto de unión al resto de la molécula y la línea punteada representa un enlace simple o doble. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0372] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), (I-A) o (I-A2), (I-E1), (I-E2), (I-F), o (I-F1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las anteriores, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en 

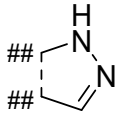
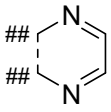
, y, en donde **##** representa un punto de unión al resto de la molécula y la línea punteada representa un enlace simple o doble. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0373] En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E1), (I-E2), (I-F), o (I-F1), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el anillo es un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde R^b es heterociclilo de 3-10 miembros. En algunas modalidades, el anillo A es un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde R^b es heterociclilo de 3-6 miembros. En algunas modalidades, el anillo A es un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde uno o más de R^b

es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

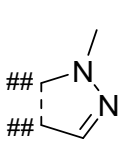
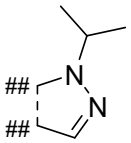
[0374] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E1), (I-E2), (I-F), o (I-F1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las anteriores, el anillo A es  en donde ## representa un punto de unión al resto de la molécula y la línea punteada representa un enlace simple o doble. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0375] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E1), (I-E2), (I-F), o (I-F1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el anillo A es un heteroarilo de 5-10 miembros. En algunas modalidades, el anillo A es heteroarilo de 5-6 miembros. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

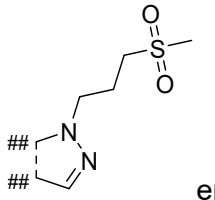
[0376] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E1), (I-E2), (I-F), o (I-F1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en  y,  en donde **##** representa un punto de unión al resto de la molécula y la línea punteada representa un enlace simple o doble. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0377] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el anillo A es un heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^c, en donde uno o más de R^c es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, el anillo A es un heteroarilo de 5-6 miembros, en donde el heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^c, en donde uno o más R^c es alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, el anillo A es un heteroarilo de 5-6 miembros, en donde el heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^c, en donde uno o

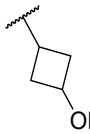
más R^c es metilo. En algunas modalidades, el anillo A es un heteroarilo de 5-6 miembros, en donde el heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^c, en donde uno o más R^c es isopropilo. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

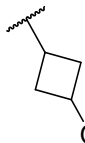
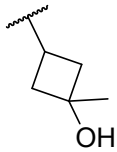
[0378] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E1), (I-E2), (I-F), o (I-F1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las anteriores, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en  y,  en donde **##** representa un punto de unión al resto de la molécula y la línea punteada representa un enlace simple o doble. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0379] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E1), (I-E2), (I-F), o (I-F1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el anillo A es un heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^c, en donde uno o más R^c es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, el anillo A es un heteroarilo de 5-6 miembros, en donde el heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^c, en donde uno o más R^c es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, el anillo A es un heteroarilo de 5-6 miembros, en donde el heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^c, en donde uno o más R^c es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más $-S(O)_2-R^a$, en donde R^a es metilo. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

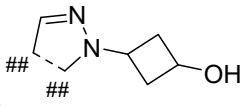
[0380] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E1), (I-E2), (I-F), o (I-F1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las anteriores, el anillo A es  en donde **##** representa un punto de unión al resto de la molécula y la línea punteada representa un enlace simple o doble. En algunas variaciones, las modalidades

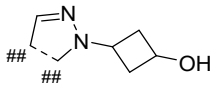
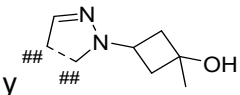
proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

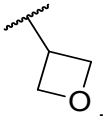
[0381] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E1), (I-E2), (I-F), o (I-F1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el anillo A es un heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^c, en donde R^c es cicloalquilo C_{3-10}, en donde el cicloalquilo C_{3-10} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, el anillo A es un heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^c, en donde R^c es cicloalquilo C_{3-6}, en donde el cicloalquilo C_{3-6} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, el anillo A es un heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^c, en donde uno o más R^c es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

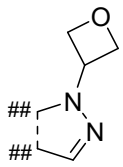
[0382] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), (I-A) o (I-A2), (I-E1), (I-E2), (I-F), o (I-F1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el anillo A es un heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^c, en donde uno o más R^c es cicloalquilo C_{3-10}, en donde el cicloalquilo C_{3-10} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, o alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, el anillo A es un heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^c, en donde R^c es cicloalquilo C_{3-6}, en donde el cicloalquilo C_{3-6} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -OH o alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, el anillo A es un heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^c, en donde uno o más de R^c se selecciona del grupo que consiste en  y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0383] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E1), (I-E2), (I-F), o (I-F1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las

anteriores, el anillo A es  , en donde ## representa un punto de unión al resto de la molécula y la línea punteada representa un enlace simple o doble. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

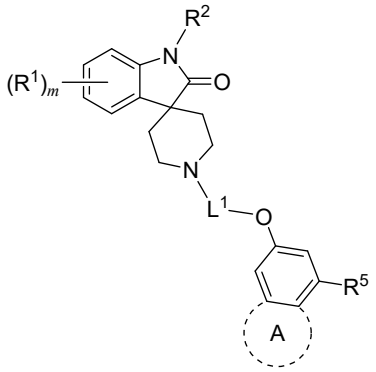
[0384] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), (I-A) o (I-A2), (I-E1), (I-E2), (I-F), o (I-F1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las anteriores, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en  y  , y en donde ## representa un punto de unión al resto de la molécula y la línea punteada representa un enlace simple o doble. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0385] En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E1), (I-E2), (I-F), o (I-F1), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el anillo es un heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde R^b es heterociclilo de 3-10 miembros. En algunas modalidades, el anillo A es un heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde R^b es heterociclilo de 3-6 miembros. En algunas modalidades, el anillo A es un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde uno o más de R^b es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0386] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E1), (I-E2), (I-F), o (I-F1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las anteriores, el anillo A es  en donde **##** representa un punto de unión al resto de la molécula y la línea punteada representa un enlace simple o doble. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de

este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0387] En algunas modalidades, se proporciona en este documento un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), o (I-F), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (I-F2):



(I-F2),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde: R^5 es halo, -CN, heterociclilo de 3-10 miembros, alquilo C_{1-6}, o alcoxi C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, u -OH y en donde el alcoxi C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halo; el anillo A es heterociclilo de 5-10 miembros o un heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros del anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, y en donde el heteroarilo de 5-10 miembros del anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más R^c; y *m*, R^1, R^2, L^1, R^b, y R^c, son como se definen para la fórmula (I). En algunas variaciones, R^5 es halo, -CN, heterociclilo de 3-10 miembros, alquilo C_{1-6}, o alcoxi C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, u -OH y en donde el alcoxi C_{1-6} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo; el anillo A es heterociclilo de 5-10 miembros o un heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros del anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, y en donde el heteroarilo de 5-10 miembros del anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más R^c; y *m*, R^1, R^2, L^1, R^b, y R^c, de fórmula (I-F2) son como se definen para un compuesto de fórmula (I'), o (II), un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0388] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), (I-F), o (I-F2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^2 es H. En algunas variaciones proporcionadas en este documento también se aplican a un compuesto de fórmula (I'), o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0389] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), tal como un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), (I-F), o (I-F2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^2 es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de

R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más deuterio, -OH, $-NH_2$, o alcoxi C_{1-6}. En algunas modalidades, R^2 es metilo opcionalmente sustituido con uno o más deuterio. En algunas modalidades, R^2 es  .

[0390] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), (I-F), o (I-F2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, *m* es un número entero de 0 a 4. En algunas modalidades, *m* es un número entero de 0 a 2. En algunas modalidades, *m* es 1. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a un compuesto de fórmula (I'), o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

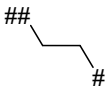
[0391] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), (I-F), o (I-F2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^1 es halo. En algunas modalidades, R^1 es Cl. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

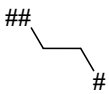
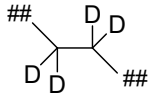
[0392] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), tal como un compuesto de fórmula (I'), (I), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), (I-F), o (I-F2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^1 es halo. En algunas modalidades, R^1 es Cl, Br, o I.

[0393] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), (I-F), o (I-F2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^1 es -CN. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

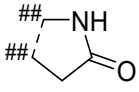
[0394] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), tal como un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), (I-F), o (I-F2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^1 es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo. En algunas modalidades, R^1 es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo. En algunas modalidades, R^1 es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más F. En algunas modalidades, R^1 es metilo, en donde el metilo de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más F. En algunas modalidades, R^1 es  .

[0395] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), (I-F), o (I-F2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los

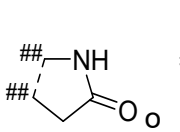
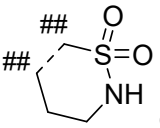
anteriores, L^1 es alquileno C_{1-6}. En algunas modalidades, L^1 es etileno. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este. En algunas modalidades, L^1 es,  en donde, para cada L^1, **#** indica el punto de unión a L^2 y **##** indica el punto de unión al resto de la molécula En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0396] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), tal como un compuesto de fórmula (I'), (I), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), (I-F), o (I-F2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^1 es alquileno C_{1-6}, opcionalmente sustituido con uno o más deuterio. En algunas modalidades, L^1 es etileno opcionalmente sustituido con uno o más deuterio. En algunas modalidades, L^1 es  , o,  en donde, para cada L^1, **#** indica el punto de unión a L^2 y **##** indica el punto de unión al resto de la molécula

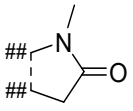
[0397] En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), (I-F), o (I-F2), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el anillo es un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más de R^b, en donde uno o más R^b es oxo. En algunas modalidades, el anillo A es un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más de R^b, en donde uno o más R^b es oxo. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0398] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), (I-F), o (I-F2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las anteriores, el anillo A es  en donde **##** representa un punto de unión al resto de la molécula y la línea punteada representa un enlace simple o doble. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

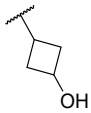
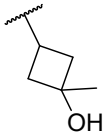
[0399] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), tal como un compuesto de fórmula (I),

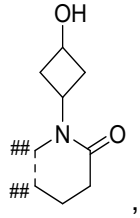
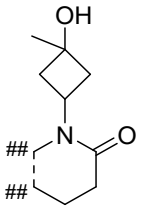
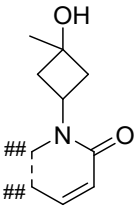
(I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), (I-F), o (I-F2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las anteriores, el anillo A es  o  en donde **##** representa un punto de unión al resto de la molécula y la línea punteada representa un enlace simple o doble.

[0400] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), (I-F), o (I-F2) o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el anillo A es un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde cada R^b es independientemente oxo, o alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, el anillo A es un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde cada R^b es independientemente oxo, o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más halo, OH, o -$S(O)_2$-alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, el anillo A es un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde cada R^b es independientemente oxo, o alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, el anillo A es un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde cada R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en oxo, y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0401] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), (I-F), o (I-F2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las anteriores, el anillo A es  en donde **##** representa un punto de unión al resto de la molécula y la línea punteada representa un enlace simple o doble. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

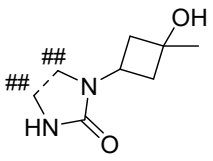
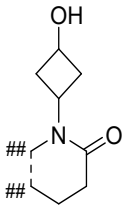
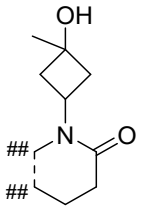
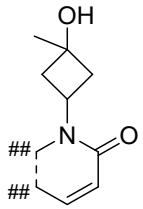
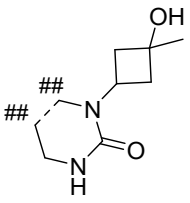
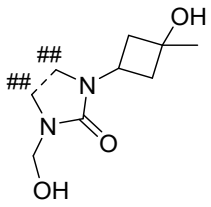
[0402] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), (I-F), o (I-F2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el anillo A es un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde uno o más de R^b es cicloalquilo C_{3-10}, en donde el cicloalquilo C_{3-10} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más -OH o alquilo C_{1-6}. En algunas

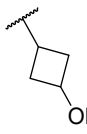
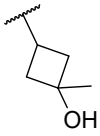
modalidades, el anillo A es un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde R^b es cicloalquilo C_{3-6}, en donde el cicloalquilo C_{3-6} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más -OH o alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, el anillo A es un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde uno o más de R^b se selecciona del grupo que consiste en  y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

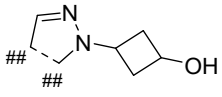
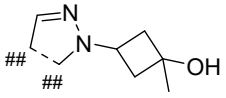
[0403] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), (I-F), o (I-F2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las anteriores, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en  ,  y,  en donde **##** representa un punto de unión al resto de la molécula y la línea punteada representa un enlace simple o doble. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

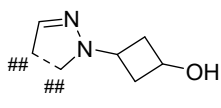
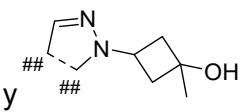
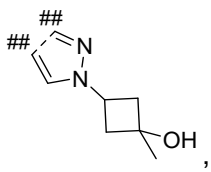
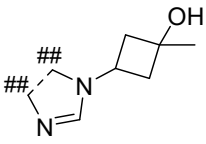
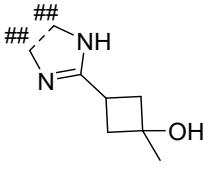
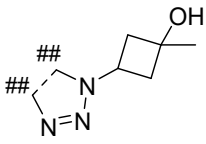
[0404] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), tal como un compuesto de fórmula (I'), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), (I-F), o (I-F2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el anillo A es un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde R^b es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, el anillo A es un heterociclilo de 5-6 miembros, en donde el heterociclilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde R^b es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, el anillo A es un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde uno o más de R^b es $-CH_2OH$.

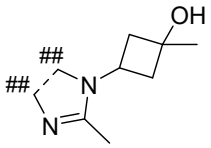
[0405] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), tal como un compuesto de fórmula (I'), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), (I-F), o (I-F2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las anteriores, el anillo A se selecciona del grupo que consiste

en  ,  ,  ,  ,  ,  en donde **##** representa un punto de unión al resto de la molécula y la línea punteada representa un enlace simple o doble.

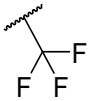
[0406] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), (I-F), o (I-F2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el anillo A es un heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^c, en donde uno o más R^c es cicloalquilo C_{3-10}, en donde el cicloalquilo C_{3-10} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, o alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, el anillo A es un heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^c, en donde R^c es cicloalquilo C_{3-6}, en donde el cicloalquilo C_{3-6} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -OH o alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, el anillo A es un heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^c, en donde uno o más de R^c se selecciona del grupo que consiste en  y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0407] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), (I-F), o (I-F2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las anteriores, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en  y  , en donde ## representa un punto de unión al resto de la molécula y la línea punteada representa un enlace simple o doble. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0408] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), tal como un compuesto de fórmula (I'), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), (I-F), o (I-F2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las anteriores, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en  y  ,  ,  ,  ,  ,

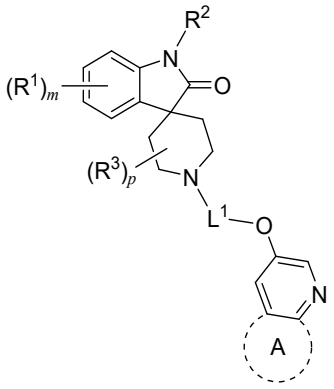
o,  en donde ## representa un punto de unión al resto de la molécula y la línea punteada representa un enlace simple o doble.

[0409] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), (I-F), o (I-F2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^5 es halo. En algunas modalidades, R^5 es flúor. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0410] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), (I-F), o (I-F2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^5 es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^5 es alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, R^5 es metilo. En algunas modalidades, R^5 es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo. En algunas modalidades, R^5 es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo. En algunas modalidades, R^5 es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más flúor. En algunas modalidades, R^5 es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0411] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), tal como un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), (I-F), o (I-F2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^5 es halo, -CN, o alcoxi C_{1-6}, en donde el alcoxi C_{1-6} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo. En algunas modalidades, R^5 es F, -CN, alcoxi C_{1-3}, en donde el alcoxi C_{1-3} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más flúor. En algunas modalidades, R^5 es $-OCHF_2$.

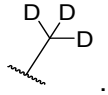
[0412] En algunas modalidades, se proporciona en este documento un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E1), o (I-E2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (I-G):



(I-G),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde: el anillo A es heterociclilo de 5-10 miembros o un heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros del anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, y en donde el heteroarilo de 5-10 miembros del anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más R^c; y *m*, R^1, R^2, L^1, R^b, y R^c, son como se definen para la fórmula (I). En algunas variaciones, el anillo A es heterociclilo de 5-10 miembros o un heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros del anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, y en donde el heteroarilo de 5-10 miembros del anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más R^c; y *m*, R^1, R^2, L^1, R^b, y R^c de fórmula (I-G) son como se definen para un compuesto de fórmula (I'), o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0413] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), o (I-G), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^2 es H. En algunas variaciones proporcionadas en este documento también se aplican a un compuesto de fórmula (I'), o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0414] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), tal como un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), o (I-G), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^2 es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más deuterio. En algunas modalidades, R^2 es metilo opcionalmente sustituido con uno o más deuterio. En algunas modalidades, R^2 es  .

[0415] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), o (I-G), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, *m* es un número entero de 0 a 4. En algunas modalidades, *m* es un número entero de 0 a 2. En algunas modalidades, *m* es 0 o 1. En algunas modalidades, *m* es 1. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a un compuesto de fórmula (I'), o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores,

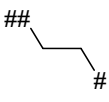
o cualquier variación o modalidad de este.

[0416] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), o (I-G), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^1 es halo. En algunas modalidades, R^1 es Cl. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0417] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), o (I-G), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^1 es -CN. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

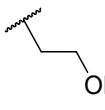
[0418] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), o (I-G), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^1 es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo. En algunas modalidades, R^1 es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo. En algunas modalidades, R^1 es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más F. En algunas modalidades, R^1 es metilo, en donde el metilo de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más F. En algunas modalidades, R^1 es metilo. En algunas modalidades, R^1 es 

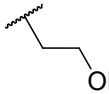
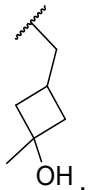
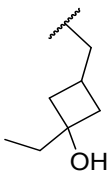
. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

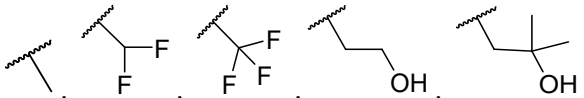
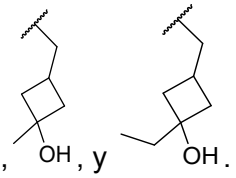
[0419] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), o (I-G), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^1 es alquileno C_{1-6}. En algunas modalidades, L^1 es alquileno C_{1-3}. En algunas modalidades, L^1 es etileno. En algunas modalidades, L^1 es, 

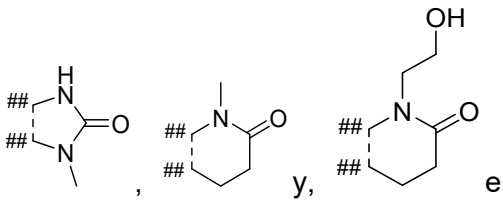
en donde, para cada L^1, **##** indica el punto de unión a -O- y **##** indica el punto de unión al resto de la molécula En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

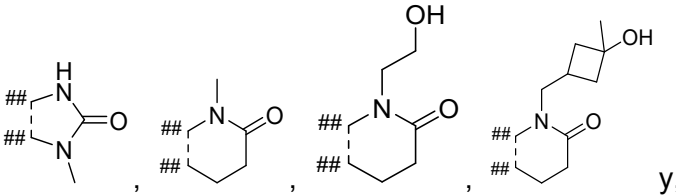
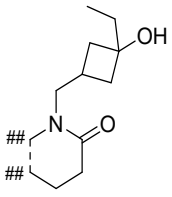
[0420] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), o (I-G) o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el anillo A es un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros está

opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde cada R^b es independientemente oxo, o alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, el anillo A es un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde cada R^b es independientemente oxo, o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, el anillo A es un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde cada R^b es independientemente oxo, o alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, el anillo A es un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde cada R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en oxo,  , y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

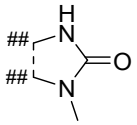
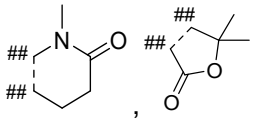
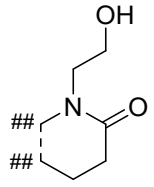
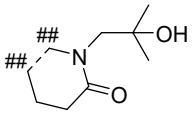
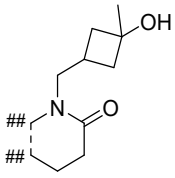
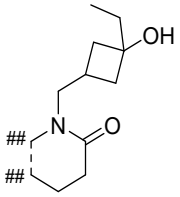
[0421] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), o (I-G) o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el anillo A es un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde cada R^b es independientemente oxo, o alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, el anillo A es un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde cada R^b es independientemente oxo, o alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, el alquilo C_{1-6} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más halo, OH, -$S(O)_2$-alquilo C_{1-6}, o cicloalquilo C_{3-10}, en donde el cicloalquilo C_{3-10} del alquilo C_{1-6} de R^b está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6} u -OH. En algunas modalidades, cada R^b es independientemente oxo, o alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, el alquilo C_{1-3} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más halo, OH, -$S(O)_2$-alquilo C_{1-3}, o cicloalquilo C_{3-6}, en donde el cicloalquilo C_{3-6} del alquilo C_{1-3} de R^b está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-3} u -OH. En algunas modalidades, el anillo A es heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde cada R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en oxo,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0422] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), tal como un compuesto de fórmula (I'), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), o (I-G) o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el anillo A es un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde cada R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en oxo,  ,  , y .

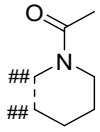
[0423] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), o (I-G), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las anteriores, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en  , y, en donde **##** representa un punto de unión al resto de la molécula y la línea punteada representa un enlace simple o doble. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0424] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), o (I-G), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las anteriores, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en  , y,  en donde **##** representa un punto de unión al resto de la molécula y la línea punteada representa un enlace simple o doble. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

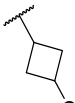
[0425] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), tal como un compuesto de fórmula (I'), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), o (I-G),o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente

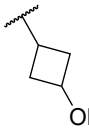
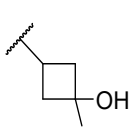
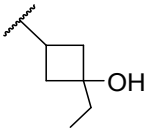
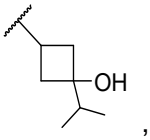
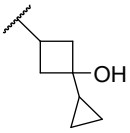
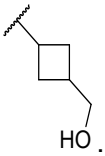
aceptable de cualquiera de las anteriores, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en  ,  , ,  ,  ,  , y  en donde **##** representa un punto de unión al resto de la molécula y la línea punteada representa un enlace simple o doble.

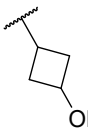
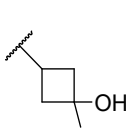
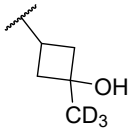
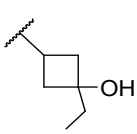
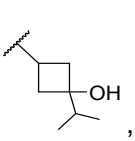
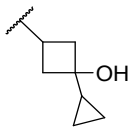
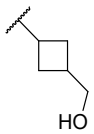
[0426] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), o (I-G), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el anillo A es un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde uno o más de R^b es -C(O)-alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, el anillo A es un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde uno o más de R^b es -C(O)-alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, el anillo A es un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde uno o más de R^b es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0427] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), o (I-G), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las anteriores, el anillo A es  en donde **##** representa un punto de unión al resto de la molécula y la línea punteada representa un enlace simple o doble. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

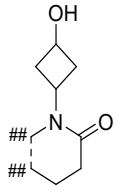
[0428] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), o (I-G), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el anillo A es un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde R^b es cicloalquilo C_{3-10}, en donde el cicloalquilo C_{3-10} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más –OH. En algunas modalidades, el anillo A es un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido

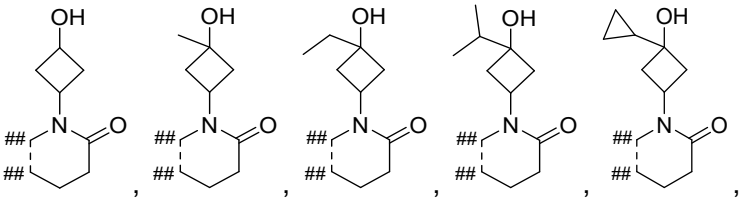
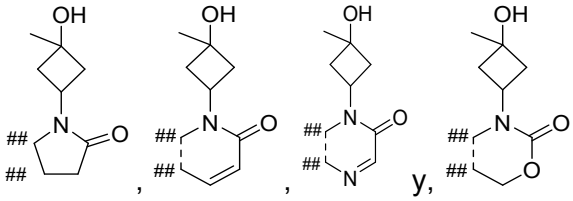
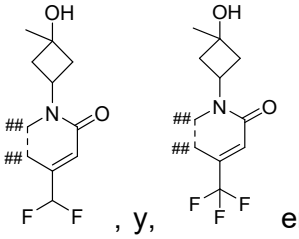
con uno o más R^b, en donde R^b es cicloalquilo C_{3-6}, en donde el cicloalquilo C_{3-6} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, el anillo A es un heterociclilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde uno o más de R^b es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

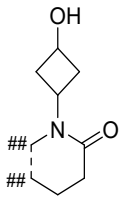
[0429] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), o (I-G), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^b es cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno o más -OH, cicloalquilo C_{3-10}, o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más –OH. En algunas modalidades, R^b es cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más -OH, cicloalquilo C_{3-6}, o alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más –OH. En algunas modalidades, R^b se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

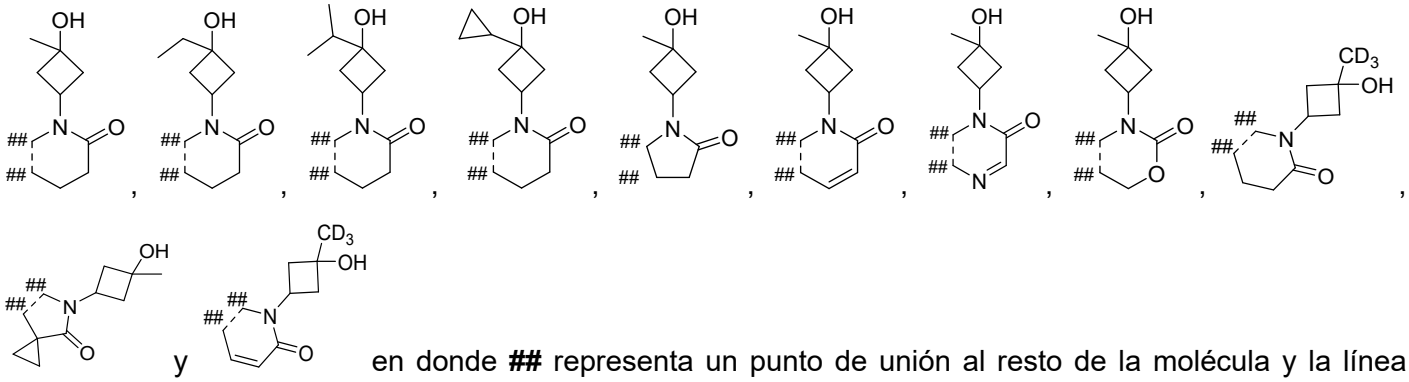
[0430] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), tal como un compuesto de fórmula (I'), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), o (I-G), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^b es cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno o más -OH, cicloalquilo C_{3-10}, o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más -OH o deuterio. En algunas modalidades, R^b es cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más -OH, cicloalquilo C_{3-6}, o alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más -OH o deuterio. En algunas modalidades, R^b se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

[0431] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), o (I-G), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las anteriores,

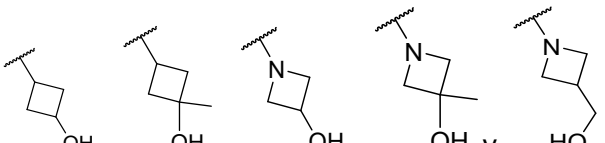
el anillo A es  en donde **##** representa un punto de unión al resto de la molécula y la línea punteada representa un enlace simple o doble. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

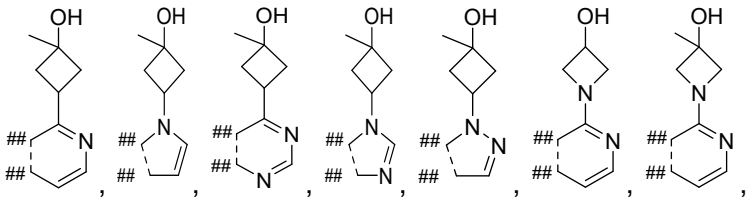
[0432] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), o (I-G), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las anteriores, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en  ,  , y, en donde **##** representa un punto de unión al resto de la molécula y la línea punteada representa un enlace simple o doble. En algunas modalidades, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en  , y, en donde **##** representa un punto de unión al resto de la molécula y la línea punteada representa un enlace simple o doble. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

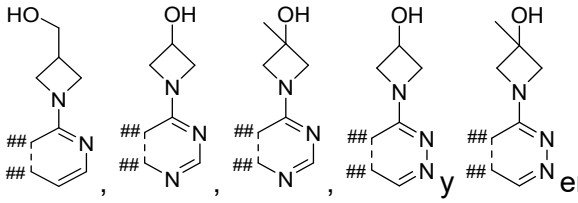
[0433] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), tal como un compuesto de fórmula (I'), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), o (I-G),o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las anteriores, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en  ,



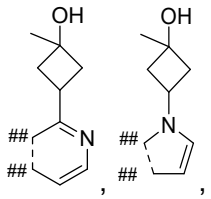
y en donde **##** representa un punto de unión al resto de la molécula y la línea punteada representa un enlace simple o doble.

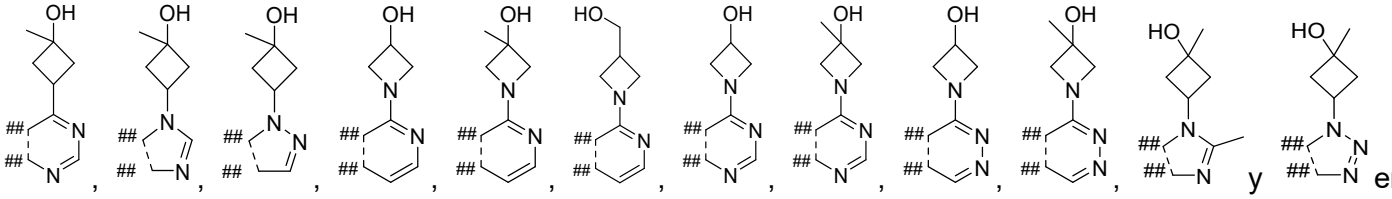
[0434] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^c se selecciona, independientemente en cada aparición, del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-6}, -C(O)-alquilo C_{1-6}, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)-N(alquilo C_{1-6})$_2$, -$S(O)_2$-R^a, cicloalquilo C_{3-10}, y heterociclilo de 3-10 miembros, en donde el alquilo C_{1-6} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -$S(O)_2$-alquilo C_{1-6}, el cicloalquilo C_{3-10} de R^c opcionalmente sustituido con uno o más –OH, o alquilo C_{1-6}, y el heterociclilo de 3-10 miembros de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, R^c se selecciona, independientemente en cada aparición, del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-3}, -C(O)-alquilo C_{1-3}, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(alquilo C_{1-3}), -C(O)-N(alquilo C_{1-3})$_2$, -$S(O)_2$-R^a, cicloalquilo C_{3-6}, y heterociclilo de 3-6 miembros, en donde el alquilo C_{1-3} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -$S(O)_2$-alquilo C_{1-3}, el cicloalquilo C_{3-6} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más –OH, o alquilo C_{1-3}, y el heterociclilo de 3-6 miembros de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, o alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, R^c se selecciona del grupo que consiste en metilo, isopropilo, –$S(O)_2CH_3$, y,  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0435] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), o (I-G), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las anteriores, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en 

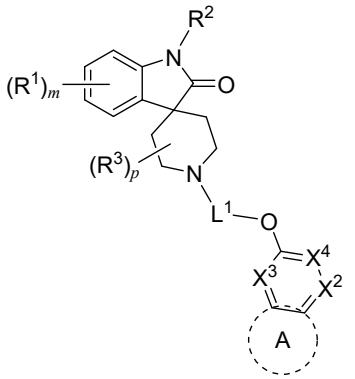

en donde **##** representa un punto de unión al resto de la molécula y la línea punteada representa un enlace simple o doble. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también aplican a un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de este.

[0436] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), tal como un compuesto de fórmula (I'), (I-A) o (I-A2), (I-E), (I-E1), o (I-G),o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las anteriores, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en




en donde **##** representa un punto de unión al resto de la molécula y la línea punteada representa un enlace simple o doble.

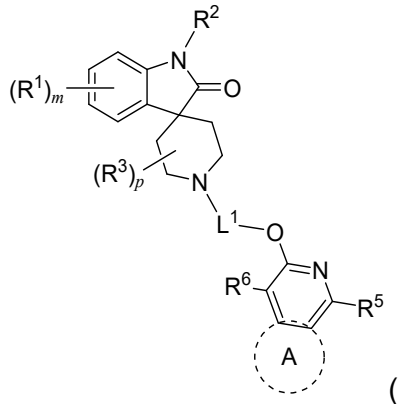
[0437] En algunas modalidades, se proporciona en este documento un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (II-A):


(II-A),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde: el anillo A es heterociclilo de 5-10 miembros o un heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros del anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, y en donde el heteroarilo de 5-10 miembros del anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más R^c; *m*, *p*, R^1,

R^2, R^3, L^1, R^b, R^c, X^2, X^3, y X^4 son como se definen para la fórmula (II).

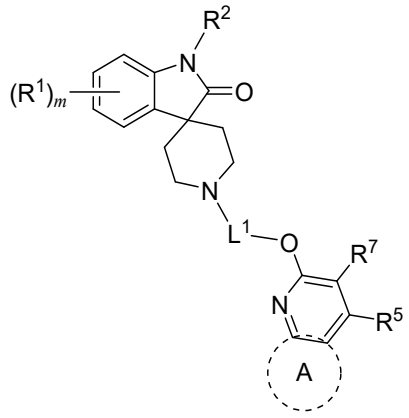
[0438] En algunas modalidades, se proporciona en este documento un compuesto de fórmula (II), o (II-A), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (II-A1):



(II-A1),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde: el anillo A es heterociclilo de 5-10 miembros o un heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros del anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, y en donde el heteroarilo de 5-10 miembros del anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más R^c; y *m*, R^1, R^2, R^6, L^1, R^b, y R^c, son como se definen para la fórmula (II).

[0439] En algunas modalidades, se proporciona en este documento un compuesto de fórmula (II), o (II-A), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (II-A2):



(II-A2),

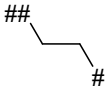
o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde: el anillo A es heterociclilo de 5-10 miembros o un heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclilo de 5-10 miembros del anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, y en donde el heteroarilo de 5-10 miembros del anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más R^c; y *m*, R^1, R^2, R^7, L^1, R^b, y R^c, son como se definen para la fórmula (II).

[0440] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), (II-A), (II-A1), o (II-A2), o un

estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^2 es H.

[0441] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), (II-A), (II-A1), o (II-A2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, *m* es un número entero de 0 a 4. En algunas modalidades, *m* es un número entero de 0 a 2. En algunas modalidades, *m* es 0 o 1. En algunas modalidades *m* es 1.

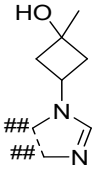
[0442] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), (II-A), (II-A1), o (II-A2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^1 es halo. En algunas modalidades, R^1 es Cl.

[0443] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), (II-A), (II-A1), o (II-A2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, L^1 es alquileno C_{1-6}. En algunas modalidades, L^1 es alquileno C_{1-3}. En algunas modalidades, L^1 es etileno. En algunas modalidades, L^1 es, 

en donde, para cada L^1, **##** indica el punto de unión a -O- y **##** indica el punto de unión al resto de la molécula

[0444] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), (II-A), (II-A1), o (II-A2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^c es, independientemente en cada aparición, cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno o más -OH, o alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^c es, independientemente en cada aparición, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más -OH, o alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, R^c es 

.

[0445] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), (II-A), (II-A1), o (II-A2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las anteriores, el anillo A es 

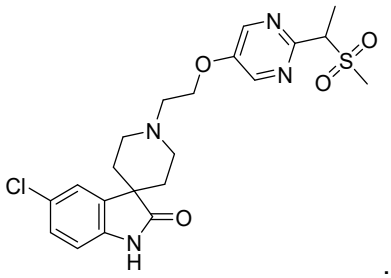
en donde **##** representa un punto de unión al resto de la molécula y la línea punteada representa un enlace simple o doble.

[0446] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), (II-A), (II-A1), o (II-A2), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^5 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más halo. En algunas modalidades, R^5 es CF_3.

[0447] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), (II-A), o (II-A1), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^6 es H.

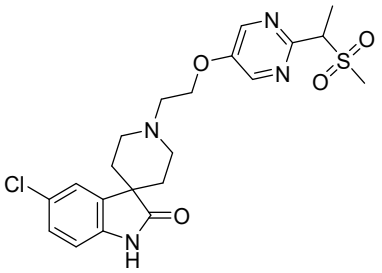
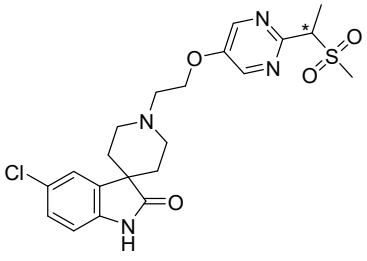
[0448] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), (II-A), o (II-A2), o un estereoisómero o

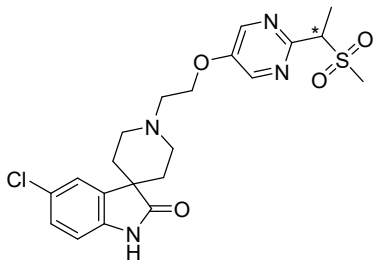
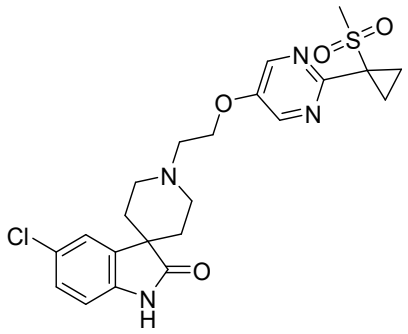
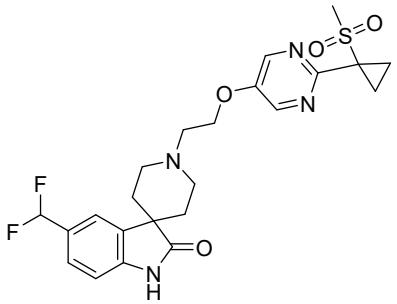
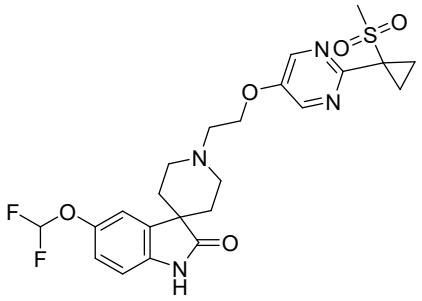
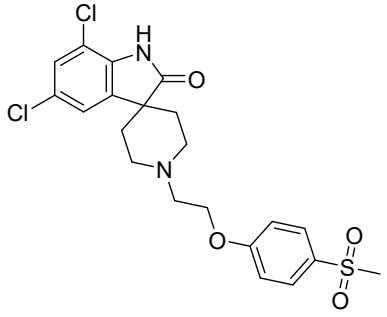
tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^7 es H.

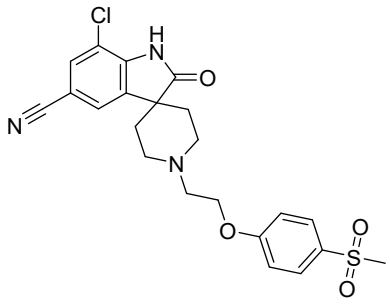
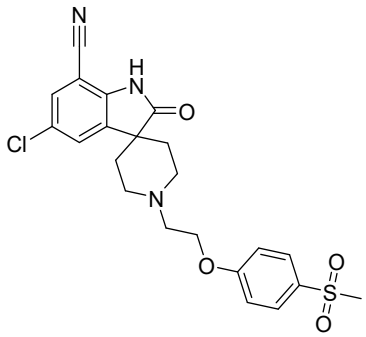
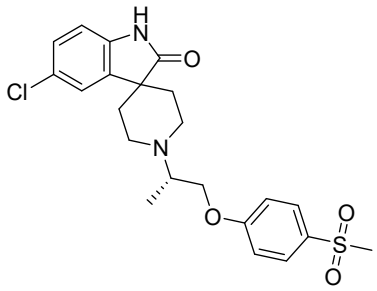
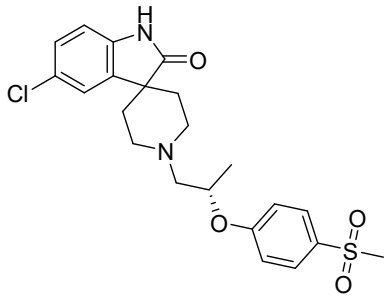
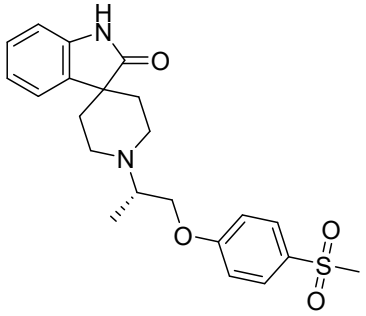
[0449] Se entiende que cualquier variación o modalidad de *m*, *n*, *p*, R^1, R^2, R^3, L^1, L^2 L^3, X^1, X^2, X^3, X^4, R^4, R^5, R^6, R^7, R^a, R^b, R^c, Y^1, Y^2, y Y^3 proporcionada en este documento puede combinarse con cualquier otra variación o modalidad de *m*, *n*, *p*, R^1, R^2, R^3, L^1, L^2 L^3, X^1, X^2, X^3, X^4, R^4, R^5, R^6, R^7, R^a, R^b, R^c, Y^1, Y^2, y Y^3, como si cada una y todas las combinaciones hubiesen sido descritas individual y específicamente. Por ejemplo, las modalidades donde *m* es 1, *n* es 1, *p* es 0, R^1 es Cl, R^2 es H, L^1 es etileno, L^2 es O, L^3 es alquilo C_{1-6}, R^4 es SO_2R^a en donde R^a es alquilo C_{1-6}, X^1es N, X^2 es N, R^6 es H, y R^7 es H, pueden combinarse para obtener  .

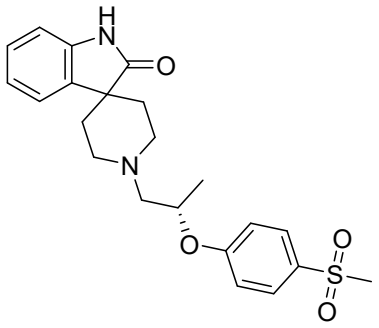
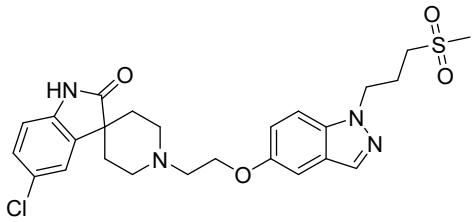
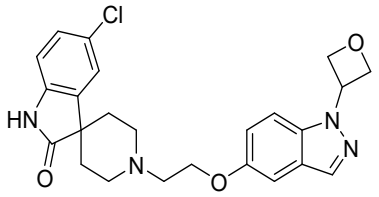
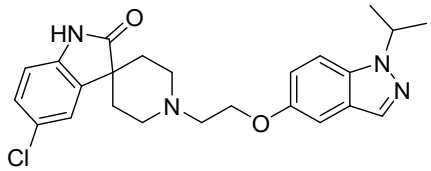
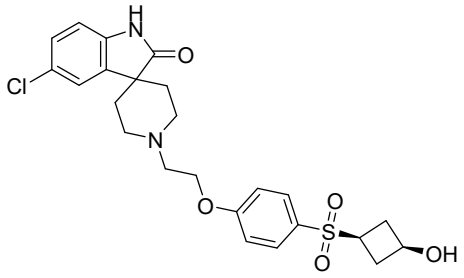
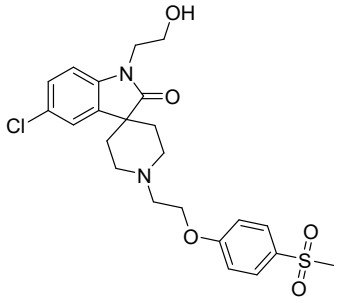
[0450] En algunas modalidades, en este documento se proporciona un compuesto de fórmula (I), o cualquier variación o modalidad de este, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde el compuesto es un compuesto de la Tabla 1, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

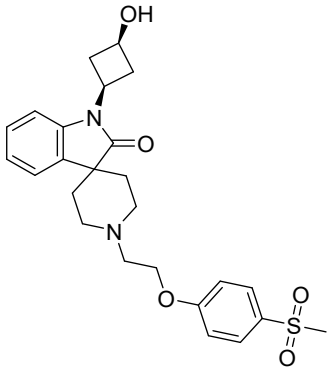
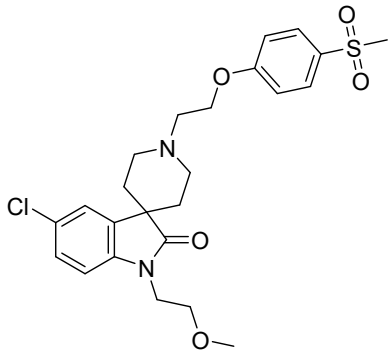
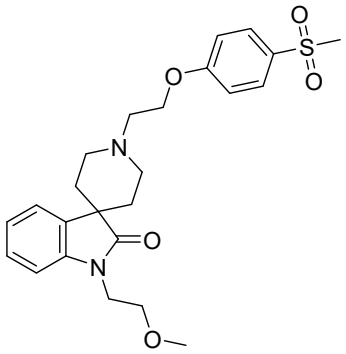
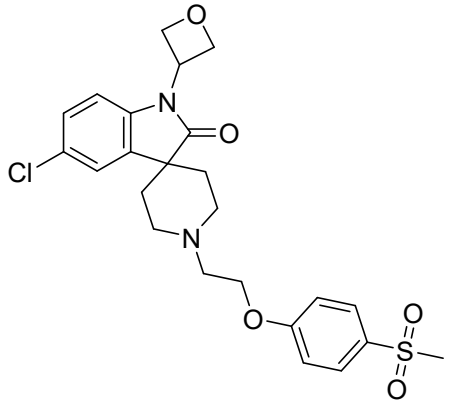
Tabla 1.

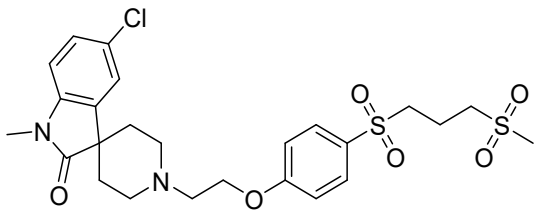
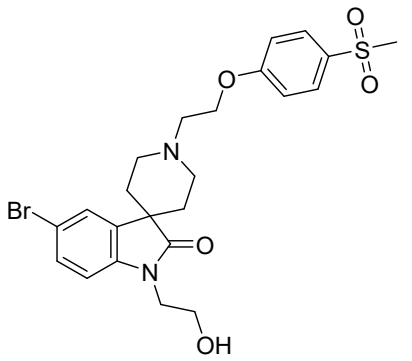
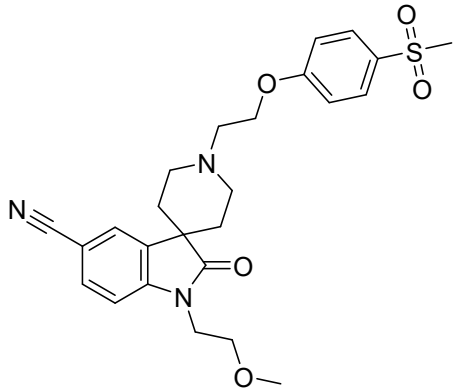
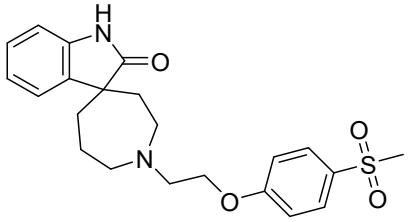
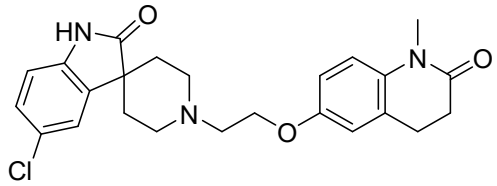
Número de compuesto	**Estructura**	**Nombre**
1		5-cloro-1'-(2-{[2-(1-metanosulfoniletil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
2		5-cloro-1'-[2-({2-[(1S) o (1R)-1-metanosulfoniletil]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

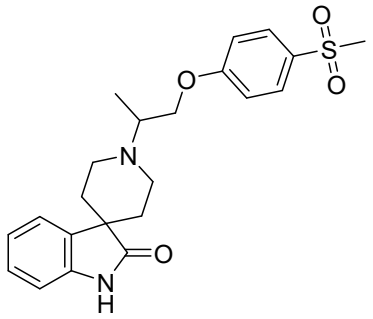
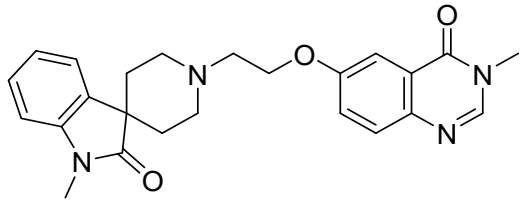
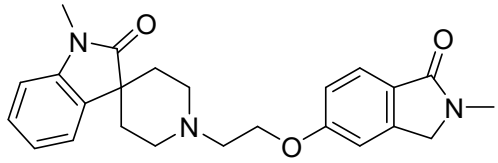
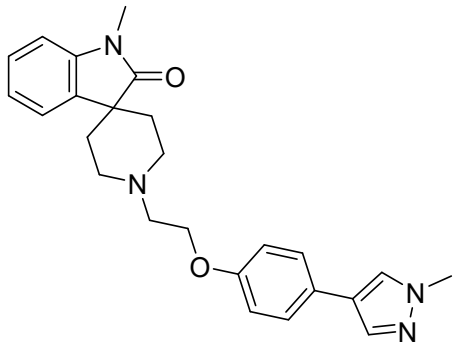
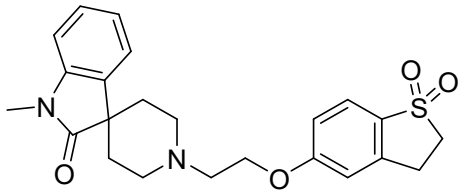
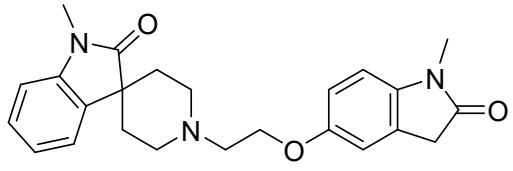
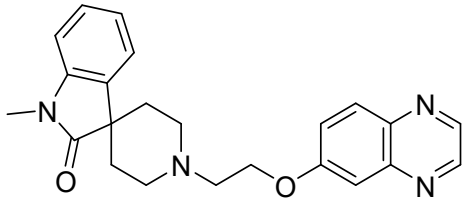
3		5-cloro-1'-[2-({2-[(1R) o (1S)-1-metanosulfoniletil]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
4		5-cloro-1'-(2-{[2-(1-metanosulfonilciclopropil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
5		5-(difluorometil)-1'-(2-{[2-(1-metanosulfonilciclopropil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
6		5-(difluorometoxi)-1'-(2-{[2-(1-metanosulfonilciclopropil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
7		5,7-dicloro-1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

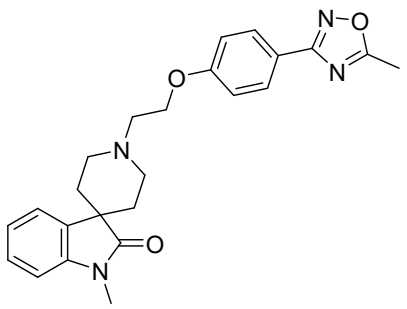
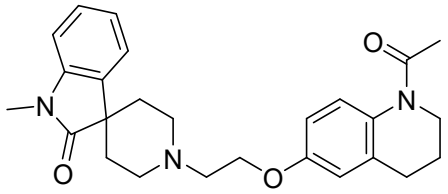
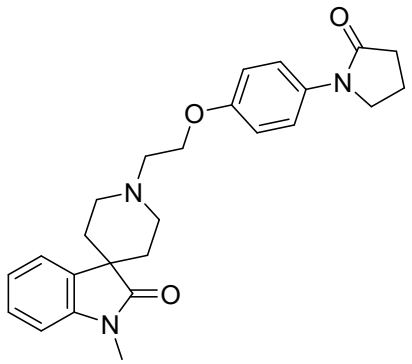
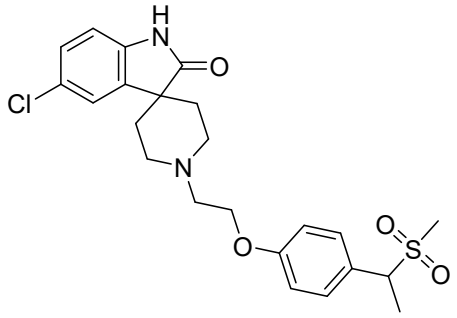
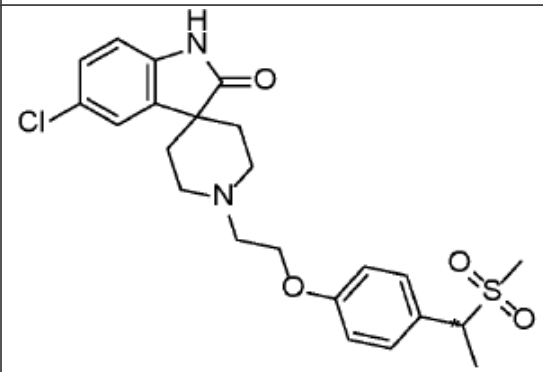
8		7-cloro-1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina]-5-carbonitrilo
9		5-cloro-1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina]-7-carbonitrilo
10		5-cloro-1'-[(2S)-1-(4-metanosulfonilfenoxi)propan-2-il]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
11		5-cloro-1'-[(2S)-2-(4-metanosulfonilfenoxi)propil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
12		1'-[(2S)-1-(4-metanosulfonilfenoxi)propan-2-il]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

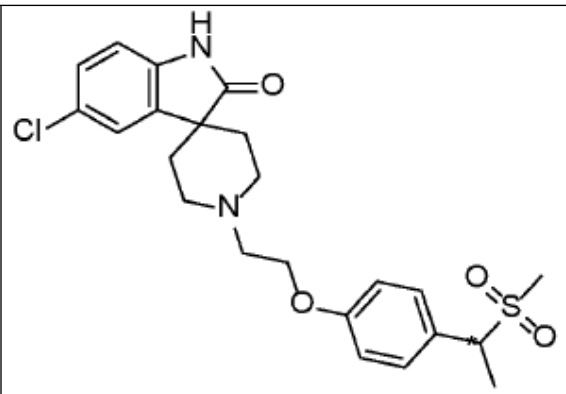
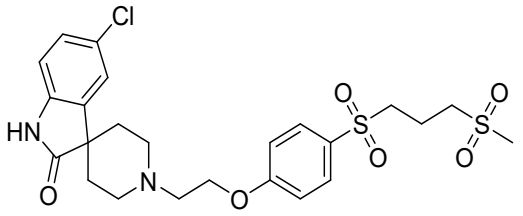
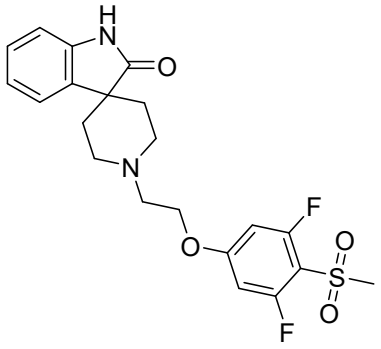
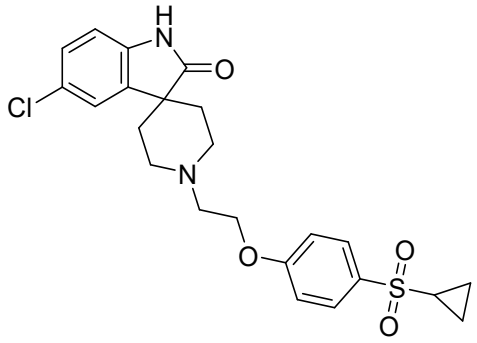
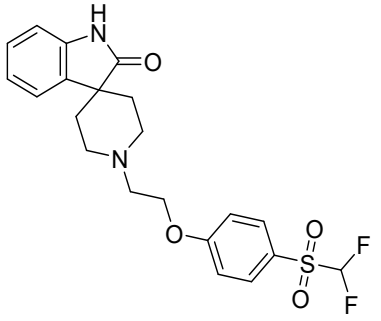
13		1'-[(2S)-2-(4-metanosulfonilfenoxi)propil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
14		5-cloro-1'-(2-{[1-(3-metanosulfonilpropil)-1H-indazol-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
15		5-cloro-1'-(2-{[1-(oxetan-3-il)-1H-indazol-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina]-2-ona
16		5-cloro-1'-(2-{[1-(propan-2-il)-1H-indazol-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina]-2-ona
17		5-cloro-1'-[2-(4-{[(*cis*)-3-hidroxiciclobutil]sulfonil}fenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
18		5-cloro-1-(2-hidroxietil)-1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

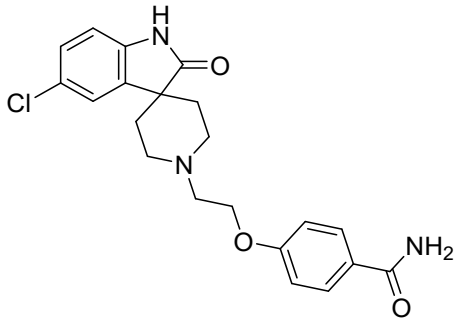
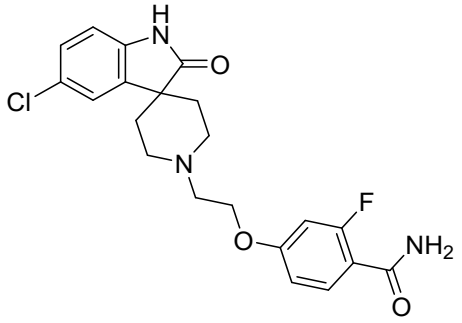
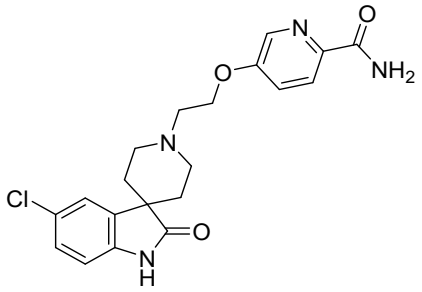
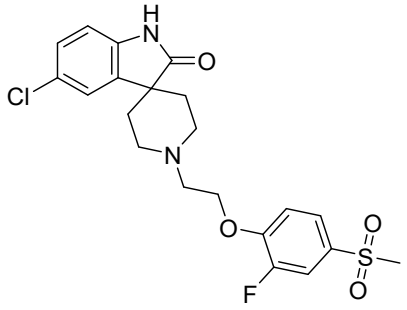
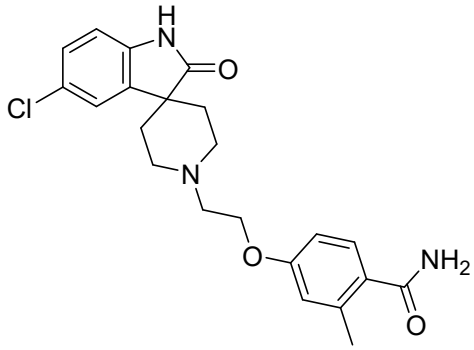
19		1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1-[(*cis*)-3-hidroxiciclobutil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
20		5-cloro-1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1-(2-metoxietil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
21		1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1-(2-metoxietil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
22		5-cloro-1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1-(oxetan-3-il)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

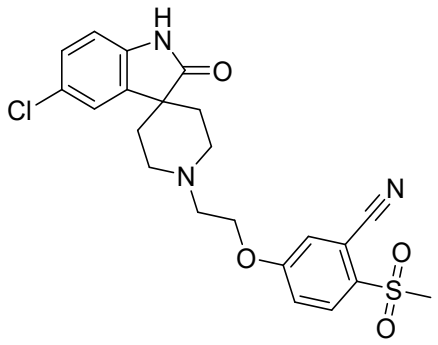
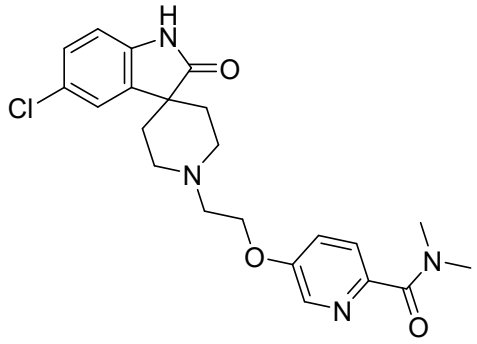
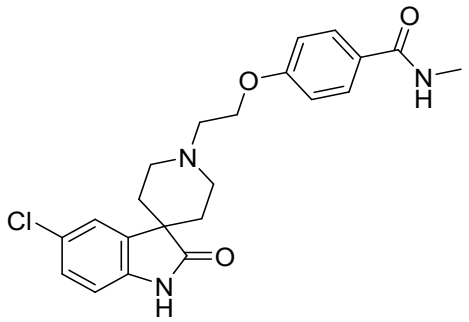
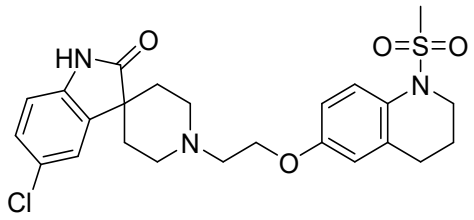
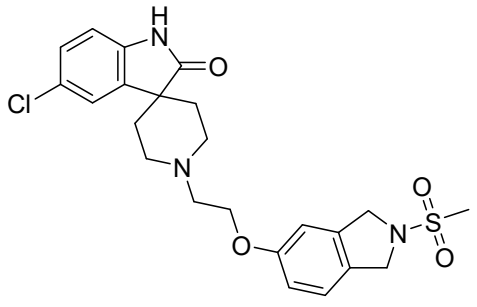
23		5-cloro-1'-{2-[4-(3-metanosulfonilpropanosulfonil)fenoxi]etil}-1-metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
24		5-bromo-1-(2-hidroxietil)-1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
25		1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1-(2-metoxietil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
26		1-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1',2'-dihidroespiro[azepano-4,3'-indol]-2'-ona
27		5-cloro-1'-{2-[(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

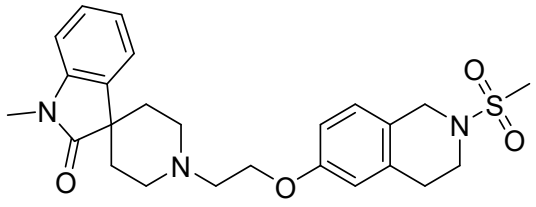
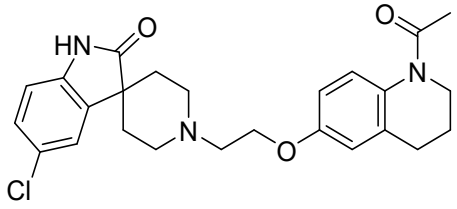
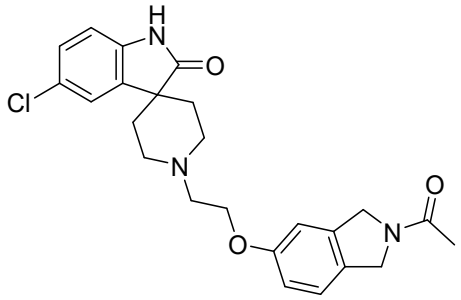
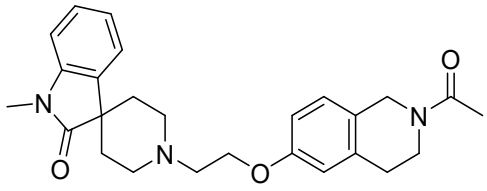
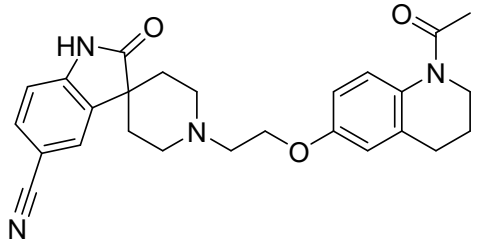
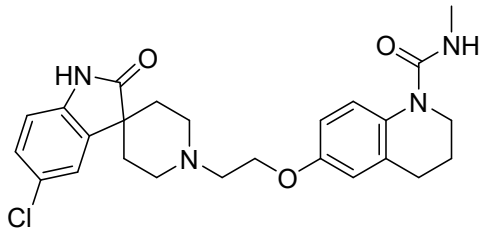
28		1'-[1-(4-metanosulfonilfenoxi)propan-2-il]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
29		1-metil-1'-{2-[(3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
30		1-metil-1'-{2-[(2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
31		1-metil-1'-{2-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
32		5-(2-{1-metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofen-1,1-diona
33		1-metil-1'-{2-[(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
34		1-metil-1'-[2-(quinoxalin-6-iloxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

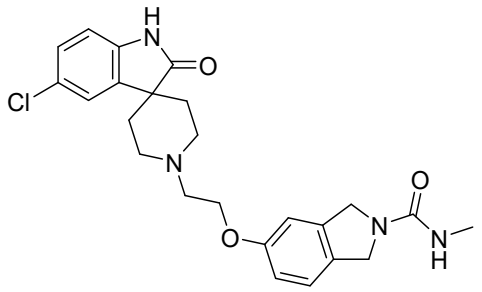
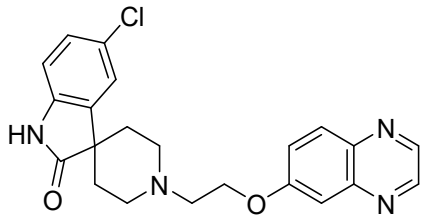
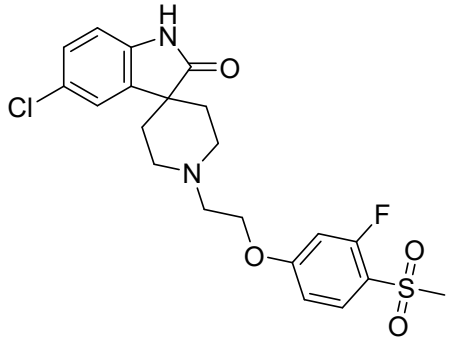
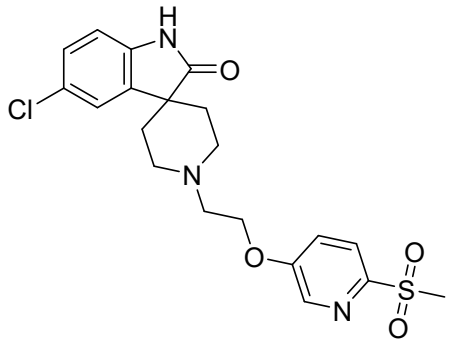
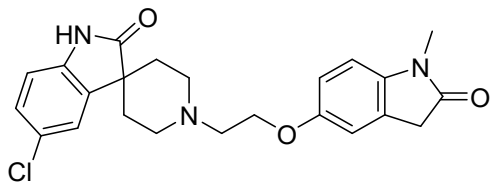
35		1-metil-1'-{2-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
36		1'-{2-[(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]etil}-1-metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
37		1-metil-1'-{2-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
38		5-cloro-1'-{2-[4-(1-metanosulfoniletil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
39		5-cloro-1'-(2-{4-[(1S o 1R)-1-metanosulfoniletil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

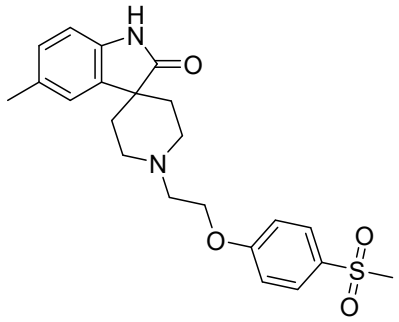
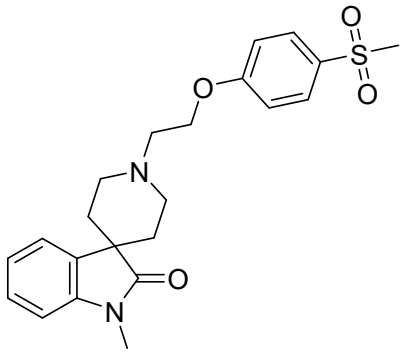
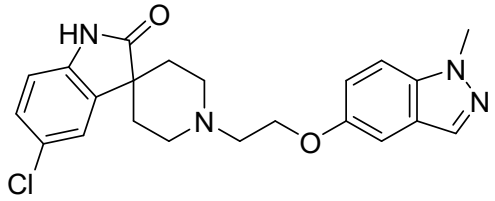
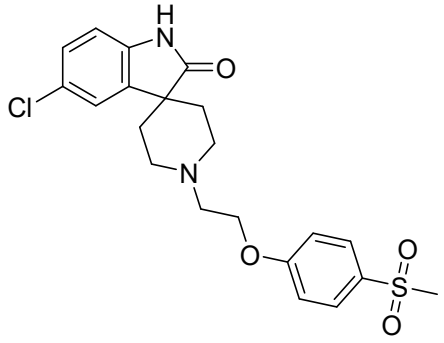
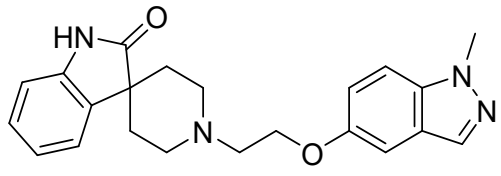
40		5-cloro-1'-(2-{4-[(1R o 1S)-1-metanosulfoniletil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
41		5-cloro-1'-{2-[4-(3-metanosulfonilpropanosulfonil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
42		1'-[2-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
43		5-cloro-1'-{2-[4-(ciclopropanosulfonil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
44		1'-[2-(4-difluorometanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

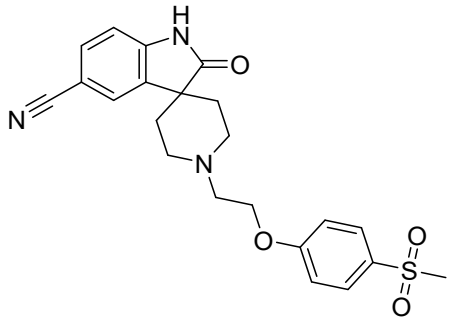
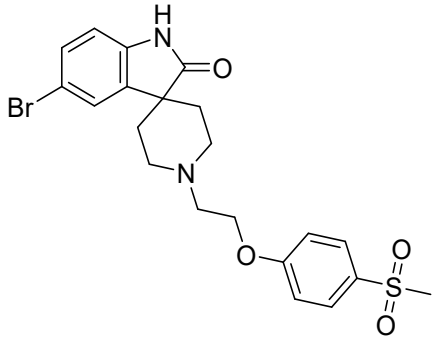
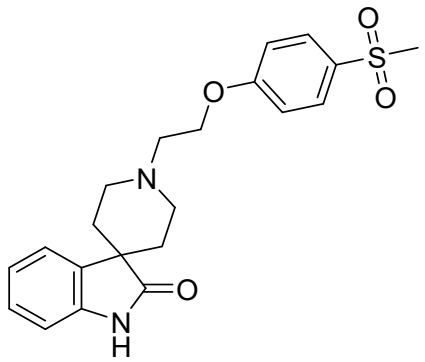
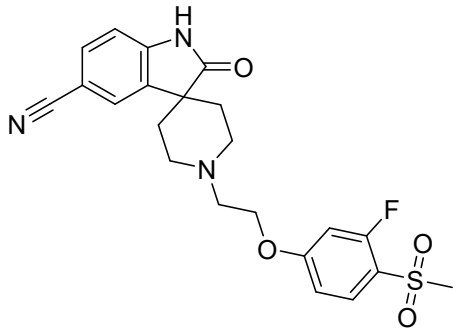
45		4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)benzamida
46		4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-fluorobenzamida
47		5-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)piridin-2-carboxamida
48		5-cloro-1'-[2-(2-fluoro-4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
49		4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-metilbenzamida

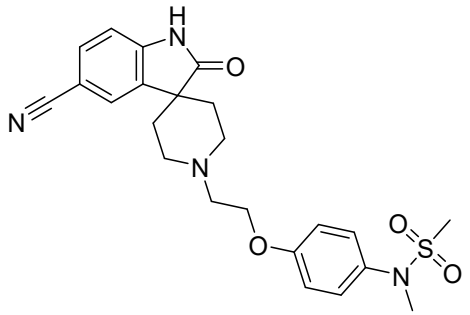
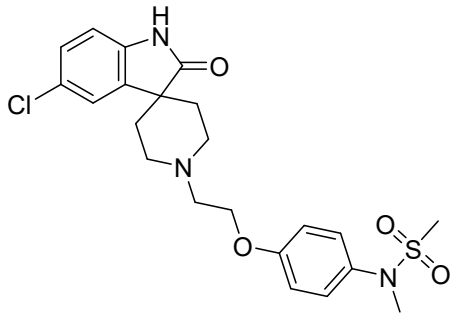
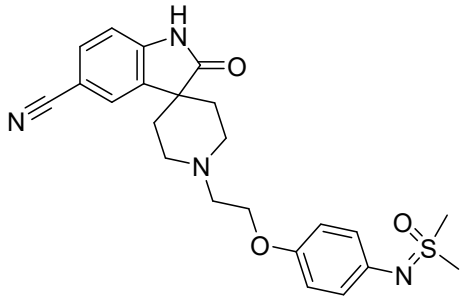
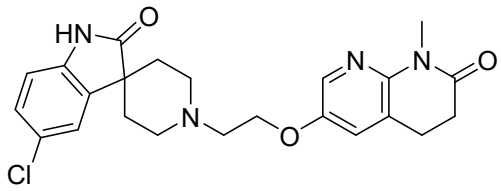
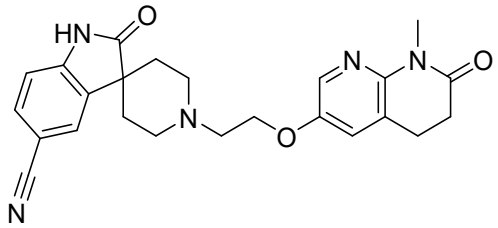
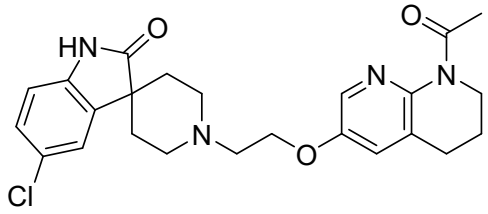
50		5-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-metanosulfonilbenzonitrilo
51		5-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida
52		4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-N-metilbenzamida
53		5-cloro-1'-{2-[(1-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
54		5-cloro-1'-{2-[(2-metanosulfonil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

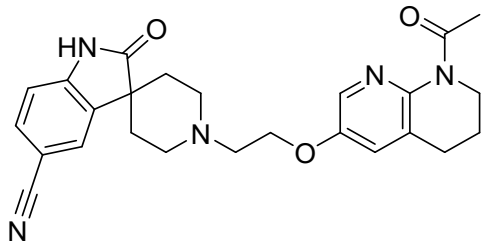
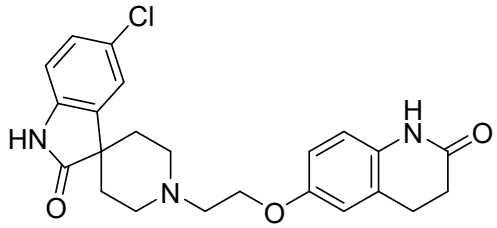
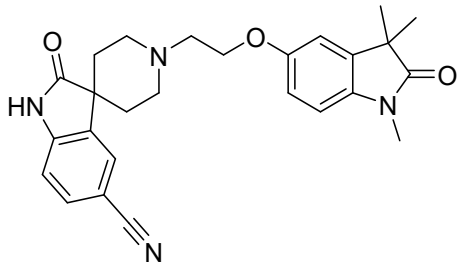
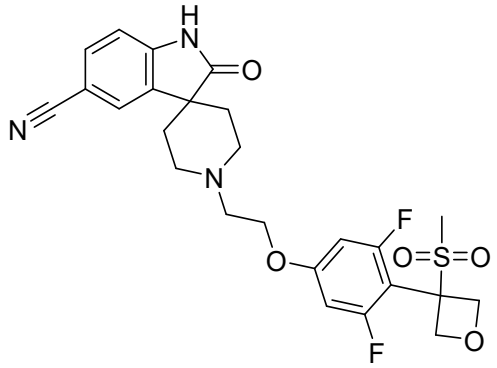
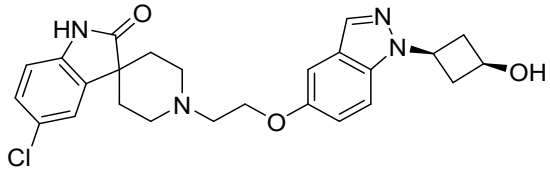
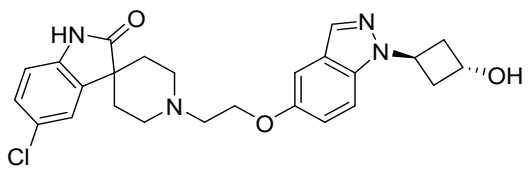
55		1'-{2-[(2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)oxi]etil}-1-metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
56		1'-{2-[(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]etil}-5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
57		1'-{2-[(2-acetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)oxi]etil}-5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
58		1'-{2-[(2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)oxi]etil}-1-metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
59		1'-{2-[(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
60		6-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-N-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-carboxamida

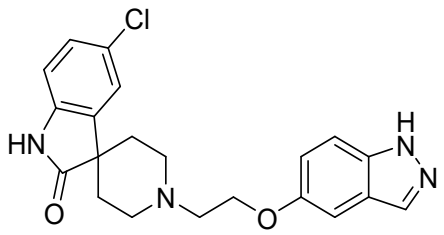
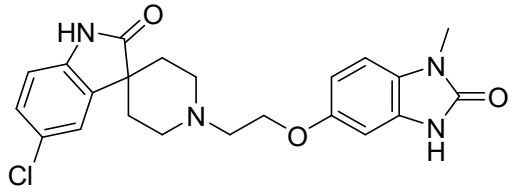
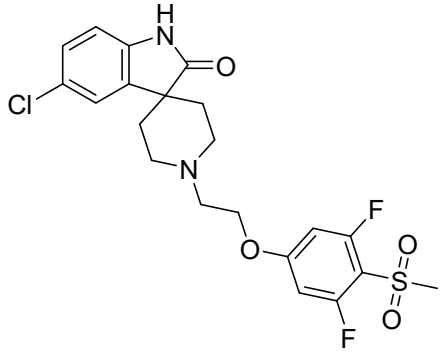
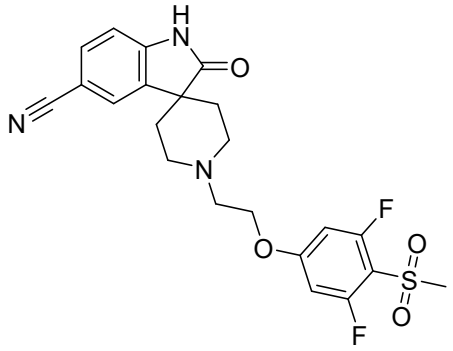
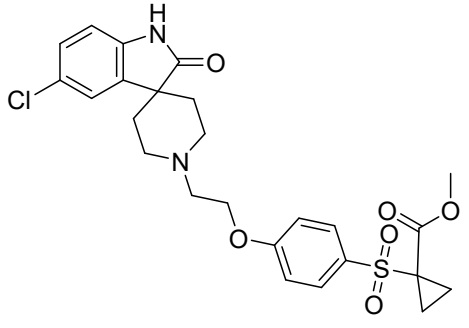
61		5-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-N-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxamida
62		5-cloro-1'-[2-(quinoxalin-6-iloxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
63		5-cloro-1'-[2-(3-fluoro-4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
64		5-cloro-1'-{2-[(6-metanosulfonilpiridin-3-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
65		5-cloro-1'-{2-[(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

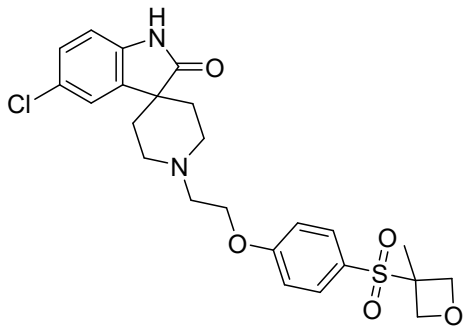
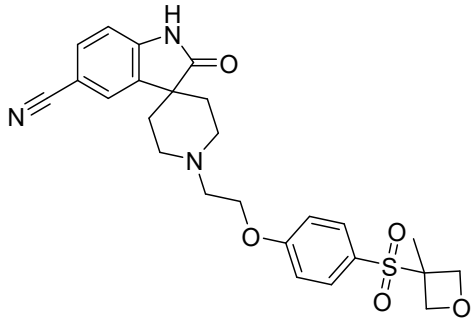
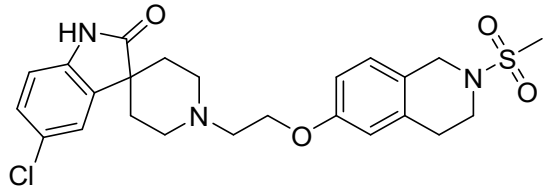
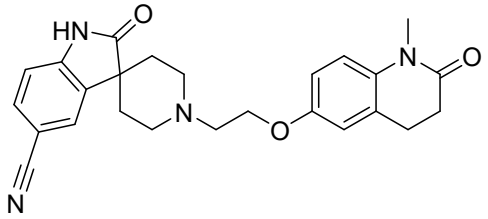
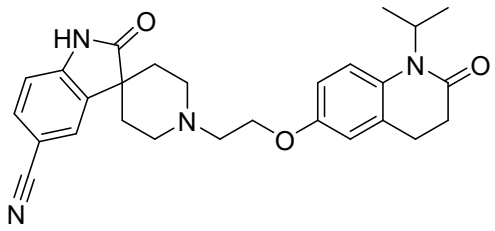
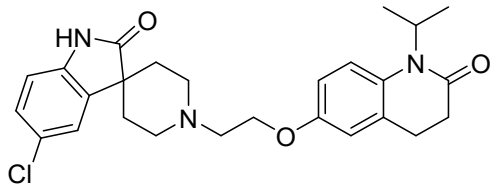
66		1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-5-metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
67		1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1-metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
68		5-cloro-1'-{2-[(1-metil-1H-indazol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
69		5-cloro-1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
70		1'-{2-[(1-metil-1H-indazol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

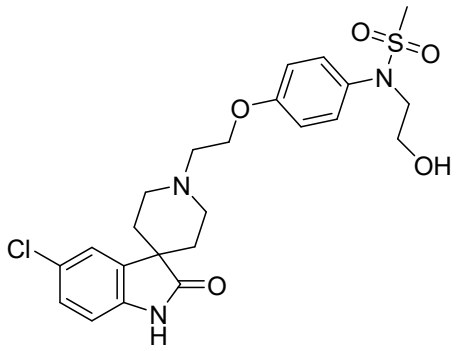
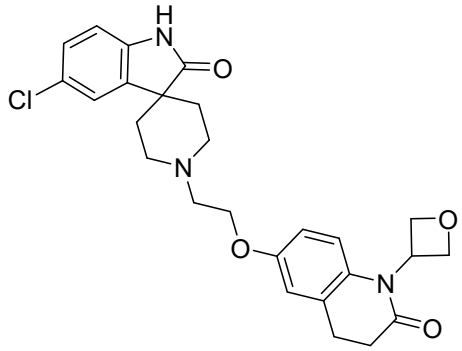
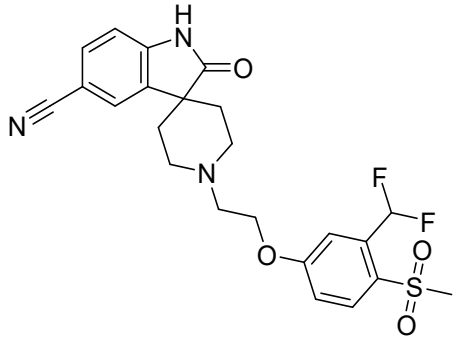
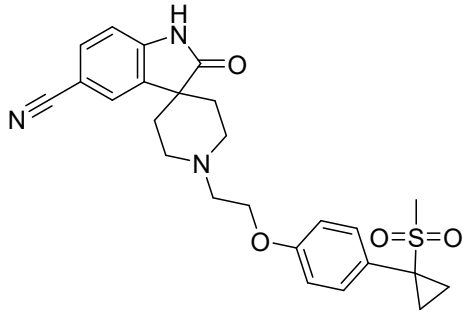
71		1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
72		5-bromo-1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
73		1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
74		1'-[2-(3-fluoro-4-metanosulfonilfenoxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo

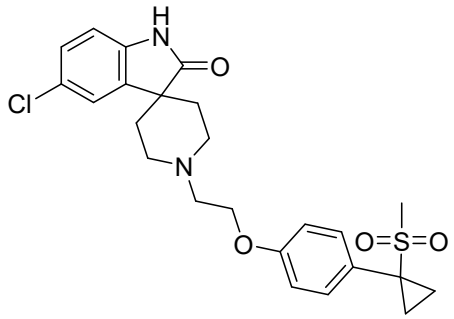
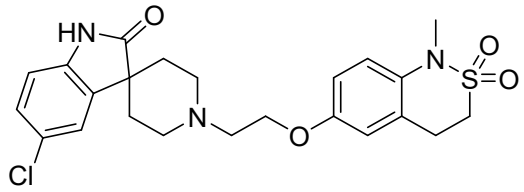
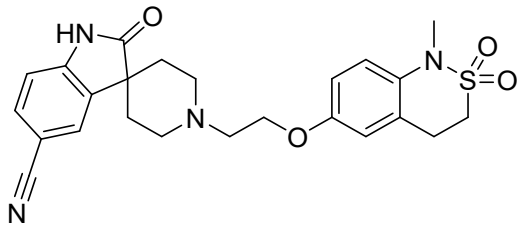
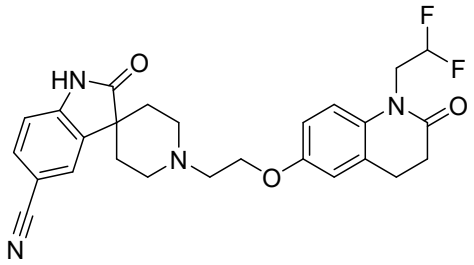
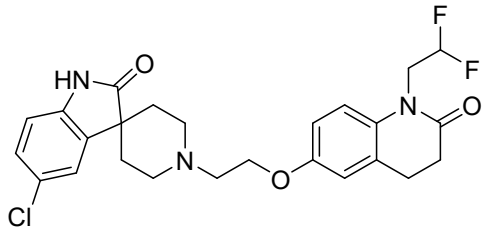
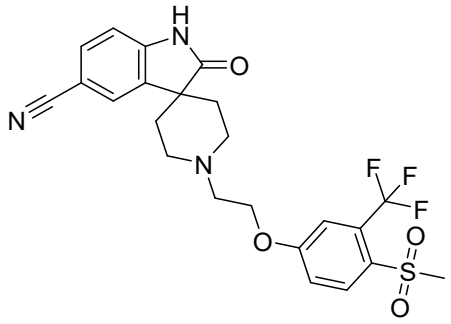
75		N-[4-(2-{5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]-N-metilmetanosulfonamida
76		N-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]-N-metilmetanosulfonamida
77		1'-[2-(4-{[dimetil(oxo)-λ⁶-sulfanilideno]amino}fenoxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
78		5-cloro-1'-{2-[(8-metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
79		1'-{2-[(8-metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)oxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
80		1'-{2-[(8-acetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)oxi]etil}-5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

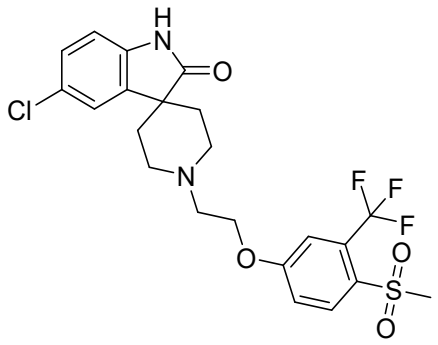
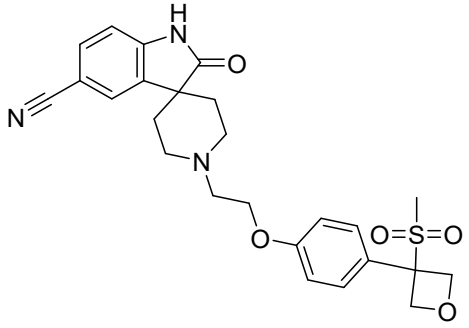
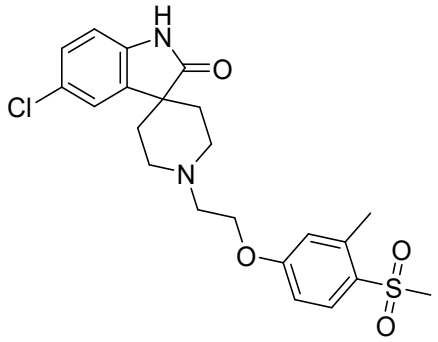
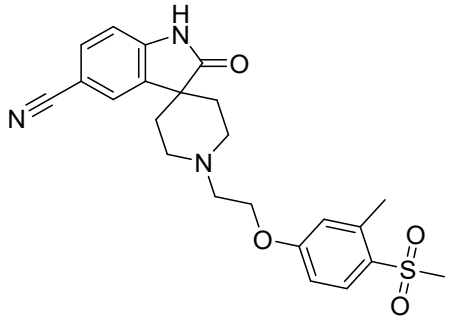
81		1'-{2-[(8-acetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)oxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
82		5-cloro-1'-{2-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
83		2-oxo-1'-{2-[(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
84		1'-{2-[3,5-difluoro-4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
85		5-cloro-1'-[2-({1-[(cis)-3-hidroxiciclobutil]-1H-indazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
86		5-cloro-1'-[2-({1-[(trans)-3-hidroxiciclobutil]-1H-indazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

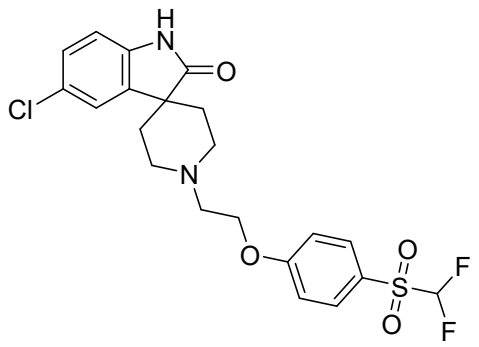
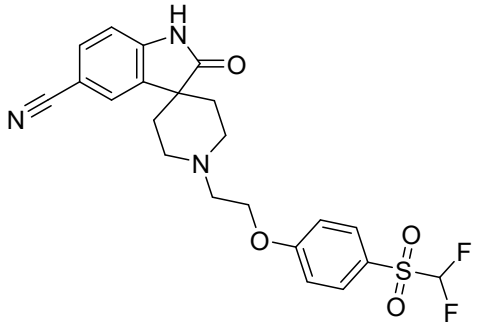
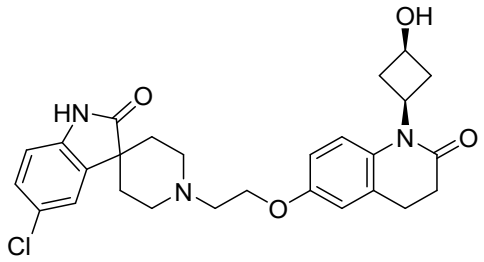
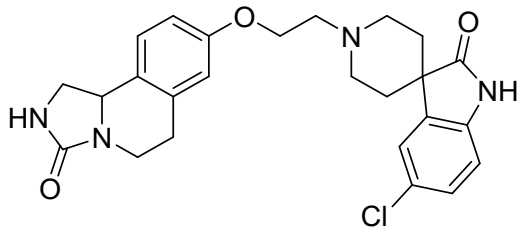
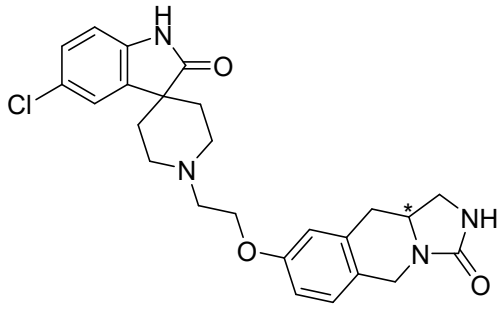
87		5-cloro-1'-[2-(1H-indazol-5-iloxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
88		5-cloro-1'-{2-[(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
89		5-cloro-1'-[2-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
90		1'-[2-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilfenoxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
91		1-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)bencenosulfonil]ciclopropano-1-carboxilato de metilo

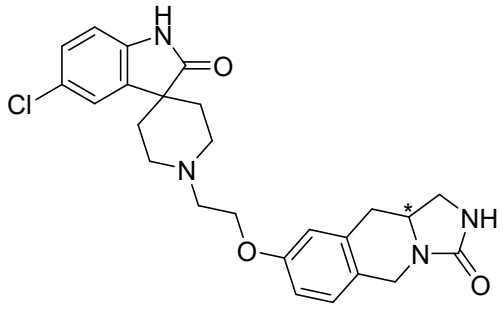
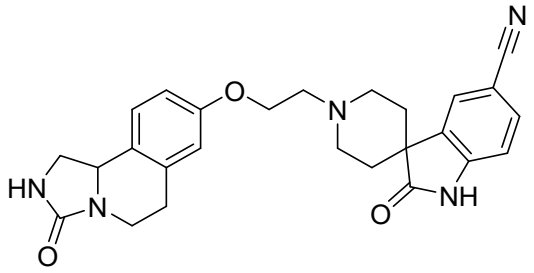
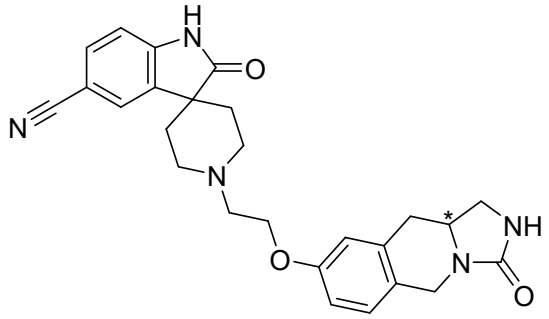
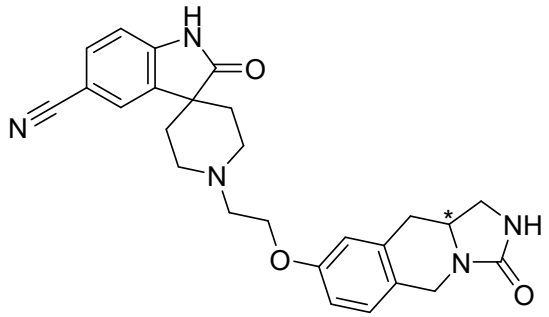
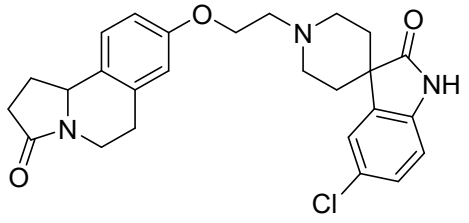
92		5-cloro-1'-(2-{4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfonil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
93		1'-(2-{4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfonil]fenoxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
94		5-cloro-1'-{2-[(2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
95		1'-{2-[(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
96		2-oxo-1'-(2-{[2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
97		5-cloro-1'-(2-{[2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

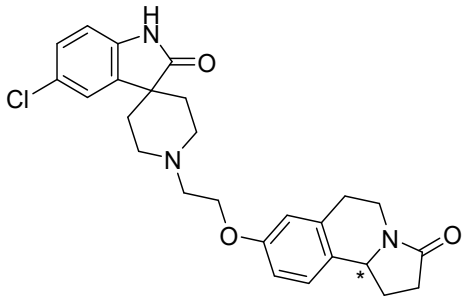
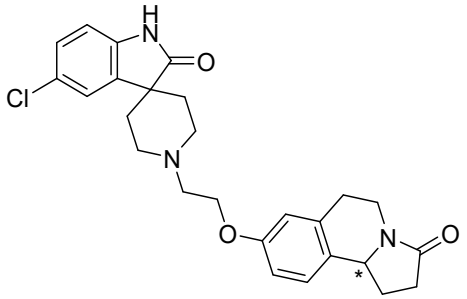
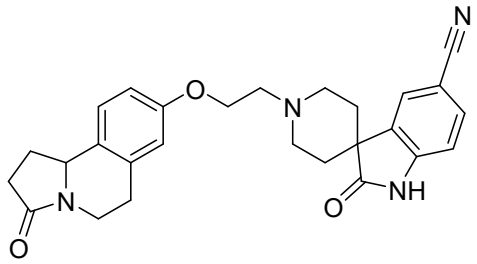
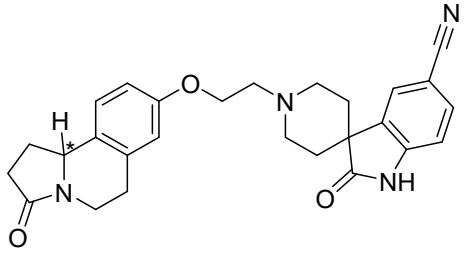
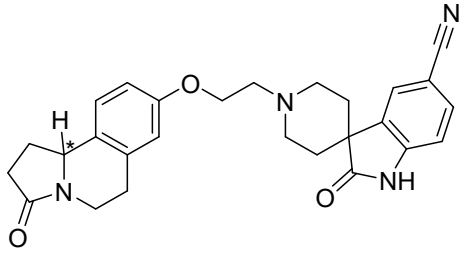
98		N-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]-N-(2-hidroxietil)metanosulfonamida
99		5-cloro-1'-(2-{[1-(oxetan-3-il)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
100		1'-{2-[3-(difluorometil)-4-metanosulfonilfenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
101		1'-{2-[4-(1-metanosulfonilciclopropil)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo

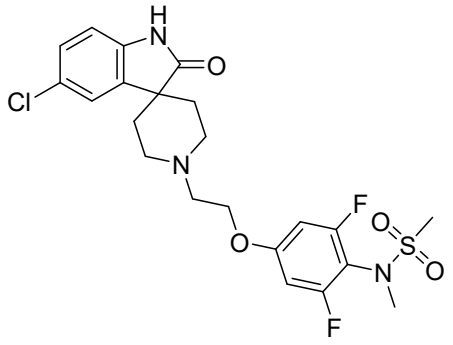
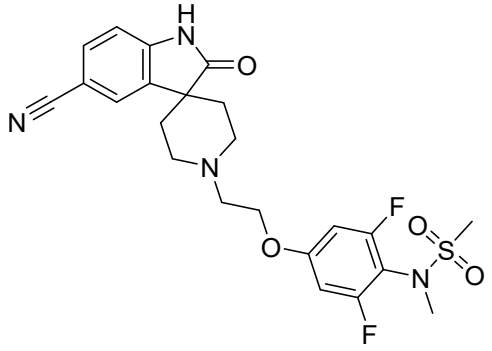
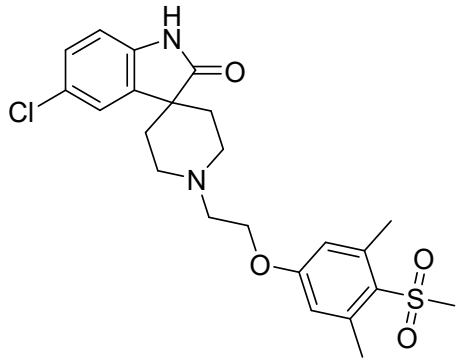
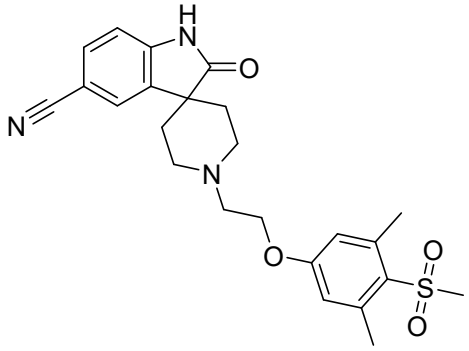
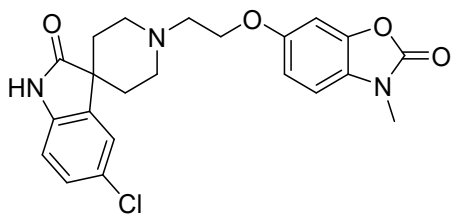
102		5-cloro-1'-{2-[4-(1-metanosulfonilciclopropil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
103		6-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-1-metil-3,4-dihidro-1H-2λ⁶,1-benzotiazina-2,2-diona
104		1'-{2-[(1-metil-2,2-dioxo-3,4-dihidro-1H-2λ⁶,1-benzotiazin-6-il)oxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
105		1'-(2-{[1-(2,2-difluoroetil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
106		5-cloro-1'-(2-{[1-(2,2-difluoroetil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
107		1'-{2-[4-metanosulfonil-3-(trifluorometil)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo

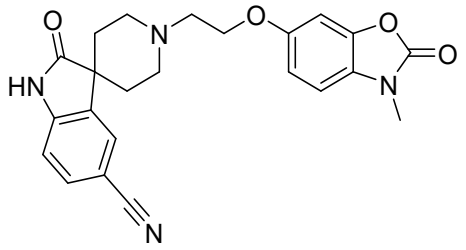
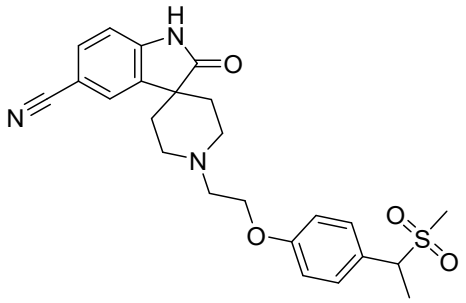
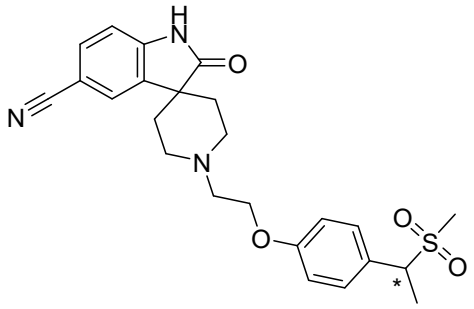
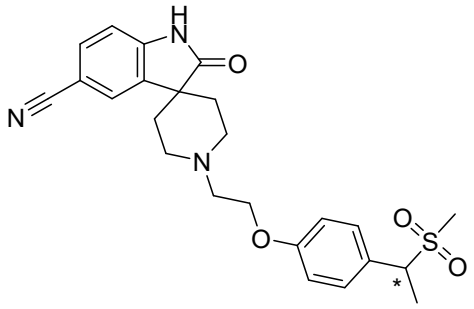
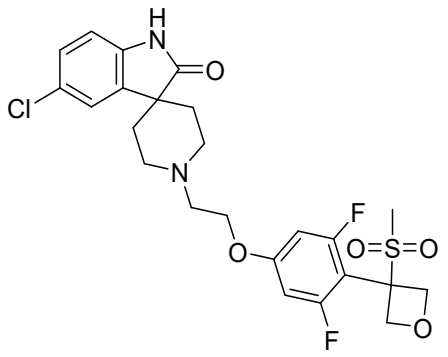
108		5-cloro-1'-{2-[4-metanosulfonil-3-(trifluorometil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
109		1'-{2-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
110		5-cloro-1'-[2-(4-metanosulfonil-3-metilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
111		1'-[2-(4-metanosulfonil-3-metilfenoxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo

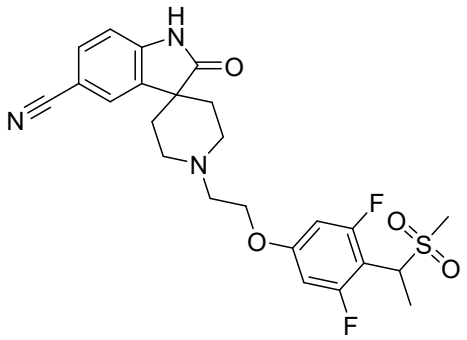
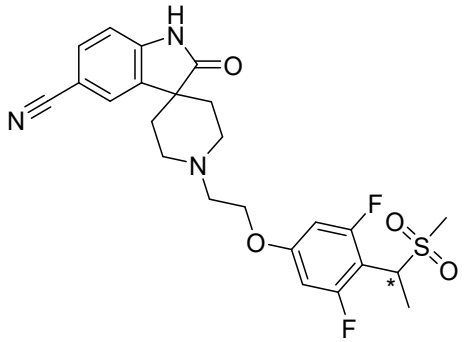
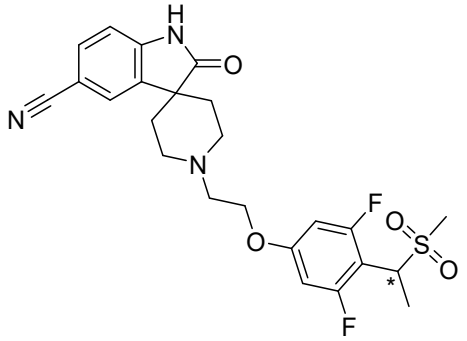
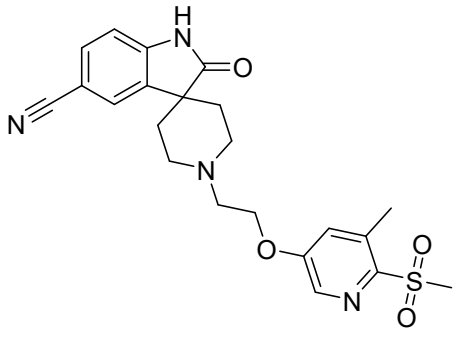
112		5-cloro-1'-[2-(4-difluorometanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
113		1'-[2-(4-difluorometanosulfonilfenoxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
114		5-cloro-1'-[2-({2-oxo-1-[(cis)-3-hidroxiciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
115		5-cloro-1'-[2-({3-oxo-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-imidazo[4,3-a]isoquinolin-8-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
116		(S) o (R)-5-cloro-1'-[2-({3-oxo-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-imidazo[4,3-a]isoquinolin-8-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

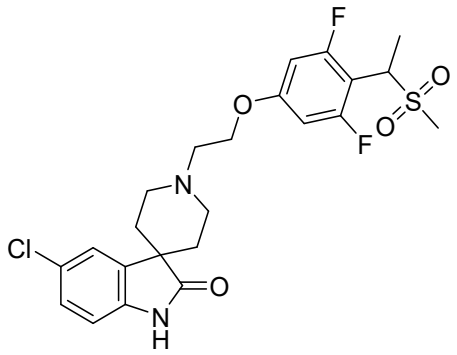
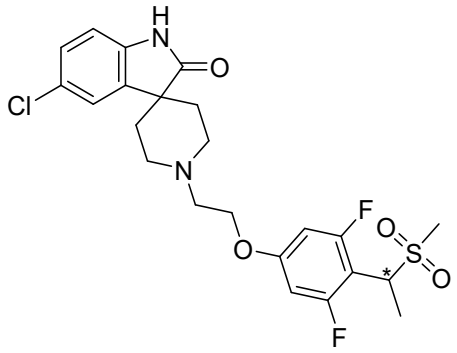
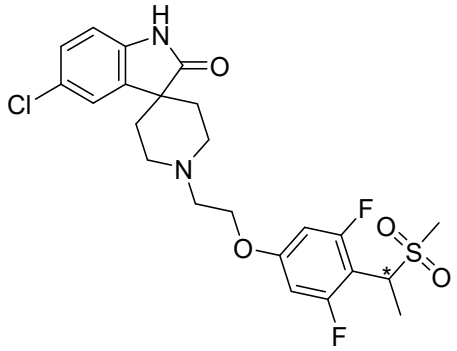
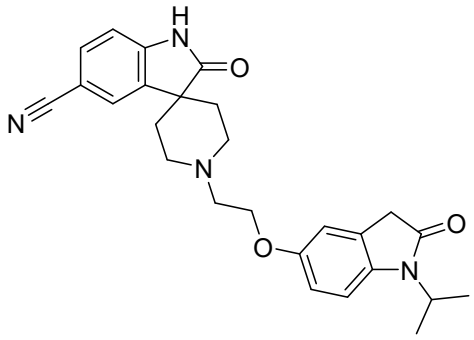
117		(R) o (S)-5-cloro-1'-[2-({3-oxo-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-imidazo[4,3-a]isoquinolin-8-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
118		2-oxo-1'-[2-({3-oxo-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-imidazo[4,3-a]isoquinolin-8-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
119		(S) o (R)-2-oxo-1'-[2-({3-oxo-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-imidazo[4,3-a]isoquinolin-8-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
120		(R) o (S)-2-oxo-1'-[2-({3-oxo-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-imidazo[4,3-a]isoquinolin-8-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
121		5-cloro-1'-[2-({3-oxo-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

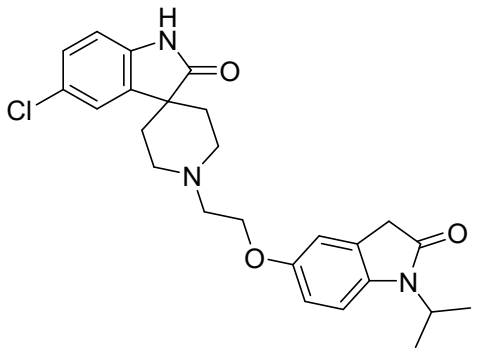
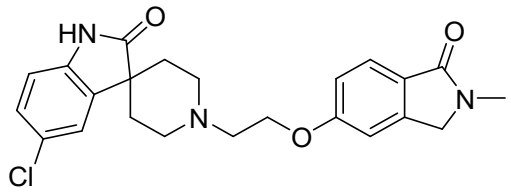
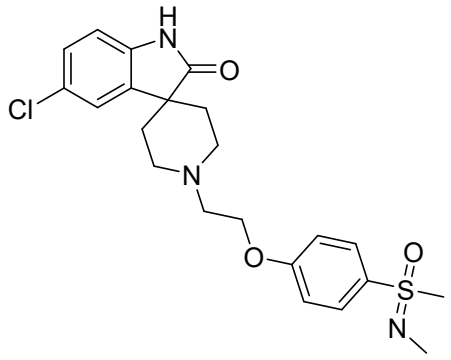
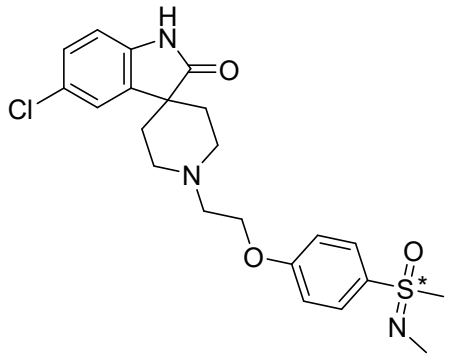
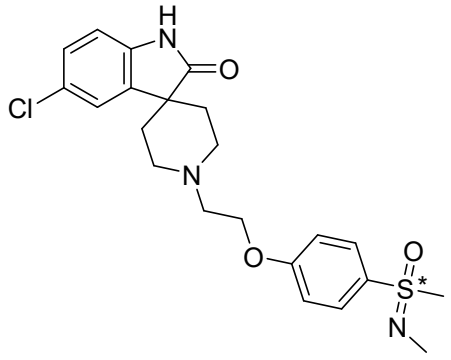
122		(S) o (R)-5-cloro-1'-[2-({3-oxo-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
123		(R) o (S)-5-cloro-1'-[2-({3-oxo-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
124		2-oxo-1'-[2-({3-oxo-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
125		(S) o (R)-2-oxo-1'-(2-((3-oxo-1,2,3,5,6,10b-hexahidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-8-il)oxi)etil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
126		(R) o (S)-2-oxo-1'-(2-((3-oxo-1,2,3,5,6,10b-hexahidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-8-il)oxi)etil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo

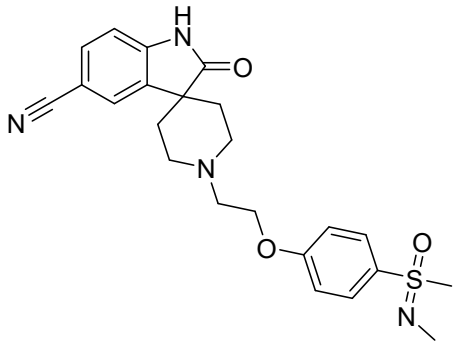
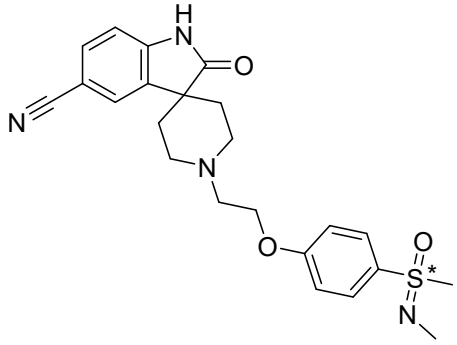
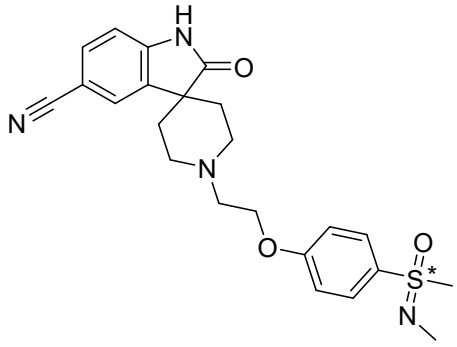
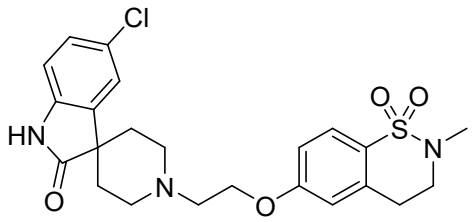
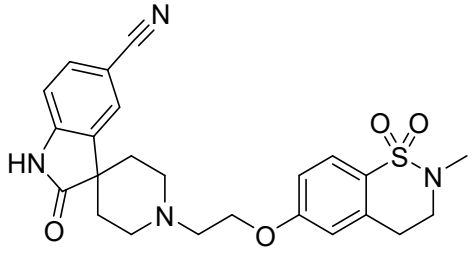
127		N-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2,6-difluorofenil]-N-metilmetanosulfonamida
128		N-[4-(2-{5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2,6-difluorofenil]-N-metilmetanosulfonamida
129		5-cloro-1'-[2-(4-metanosulfonil-3,5-dimetilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
130		1'-[2-(4-metanosulfonil-3,5-dimetilfenoxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
131		5-cloro-1'-{2-[(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

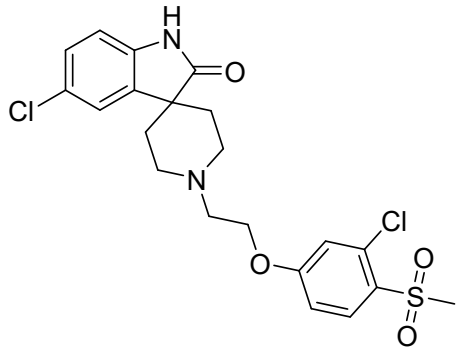
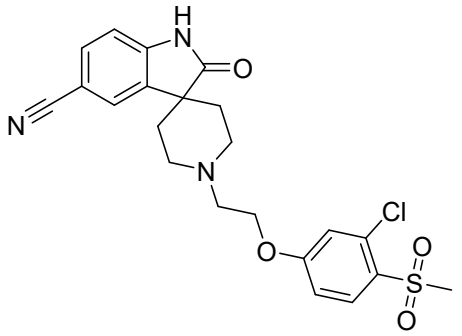
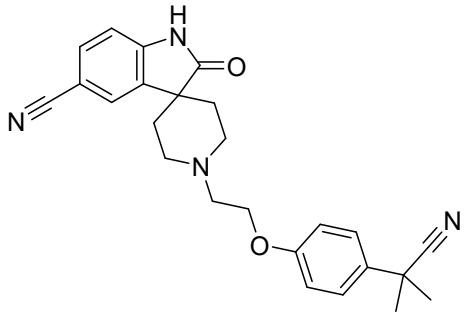
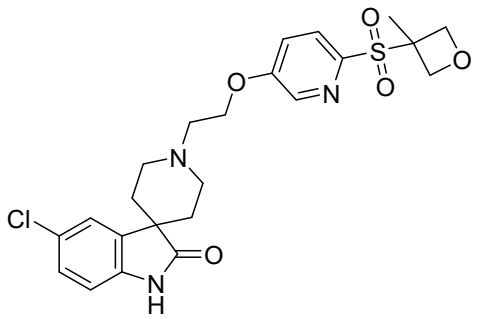
132		1'-{2-[(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)oxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
133		1'-{2-[4-(1-metanosulfoniletil)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
134		(S) o (R)-1'-{2-[4-(1-metanosulfoniletil)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
135		(R) o (S)-1'-{2-[4-(1-metanosulfoniletil)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
136		5-cloro-1'-{2-[3,5-difluoro-4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

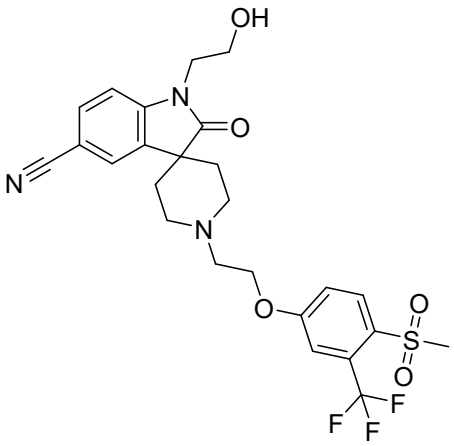
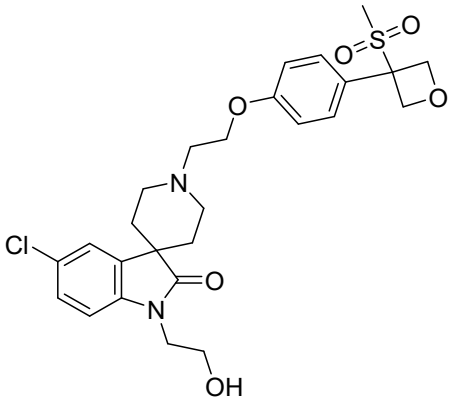
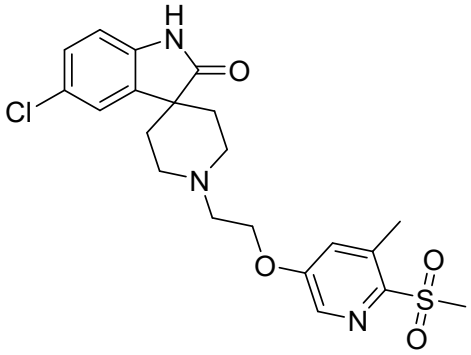
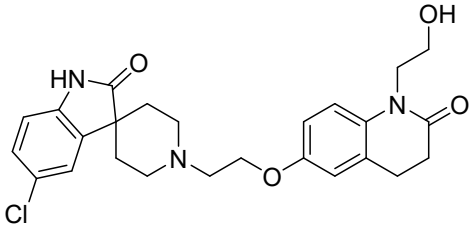
137		1'-{2-[3,5-difluoro-4-(1-metanosulfoniletil)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
138		(S) o (R)-1'-{2-[3,5-difluoro-4-(1-metanosulfoniletil)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
139		(R) o (S)-1'-{2-[3,5-difluoro-4-(1-metanosulfoniletil)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
140		1'-{2-[(6-metanosulfonil-5-metilpiridin-3-il)oxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo

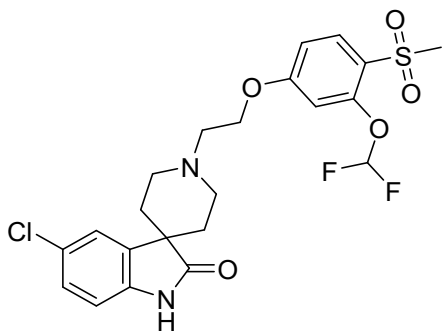
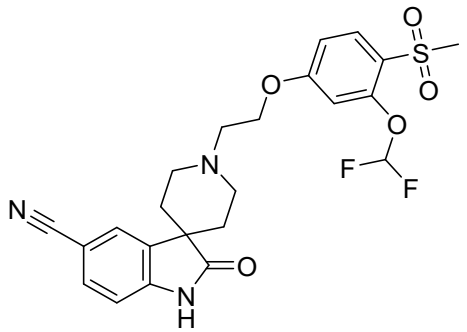
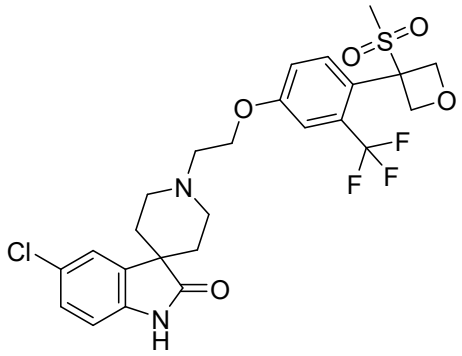
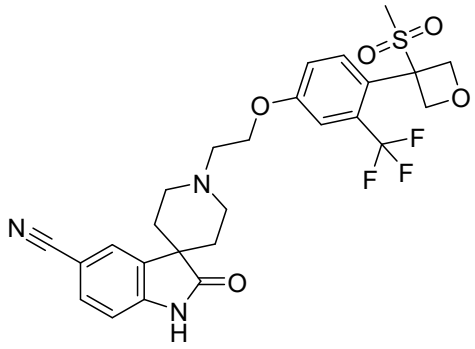
141		5-cloro-1'-{2-[3,5-difluoro-4-(1-metanosulfoniletil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
142		(S) o (R)-5-cloro-1'-{2-[3,5-difluoro-4-(1-metanosulfoniletil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
143		(R) o (S)-5-cloro-1'-{2-[3,5-difluoro-4-(1-metanosulfoniletil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
144		2-oxo-1'-(2-{[2-oxo-1-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo

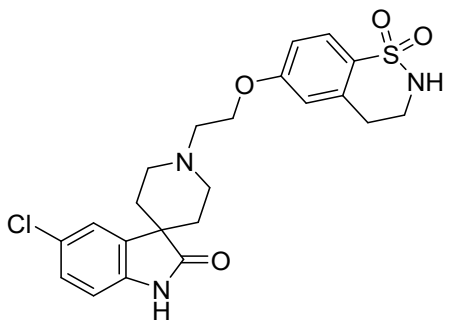
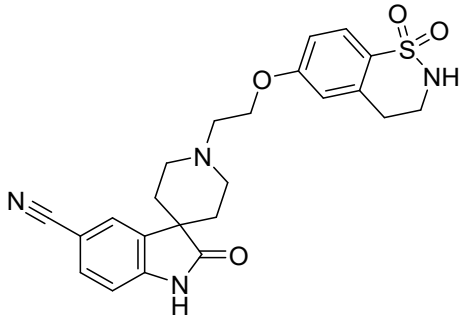
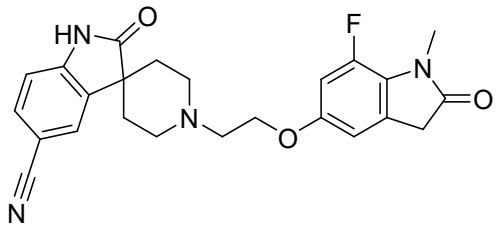
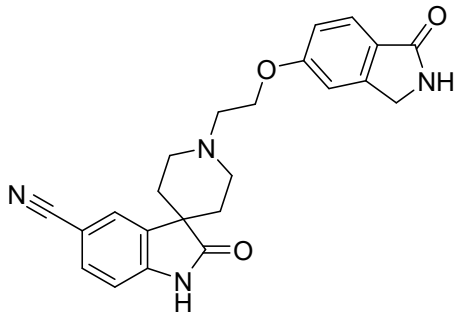
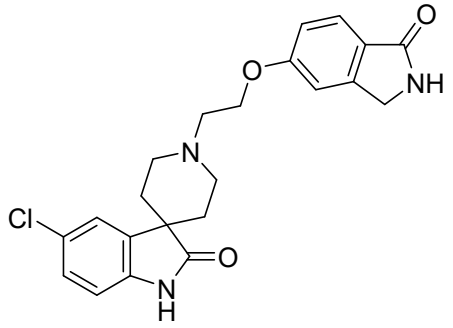
145		5-cloro-1'-(2-{[2-oxo-1-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
146		5-cloro-1'-{2-[(2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
147		5-cloro-1'-(2-{4-[metil(metilimino)oxo-λ⁶-sulfanil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
148		(S) o (R)-5-cloro-1'-(2-{4-[metil(metilimino)oxo-λ⁶-sulfanil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
149		(R) o (S)-5-cloro-1'-(2-{4-[metil(metilimino)oxo-λ⁶-sulfanil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

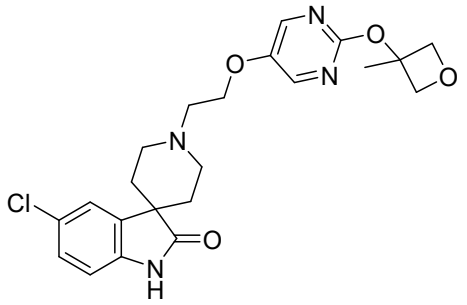
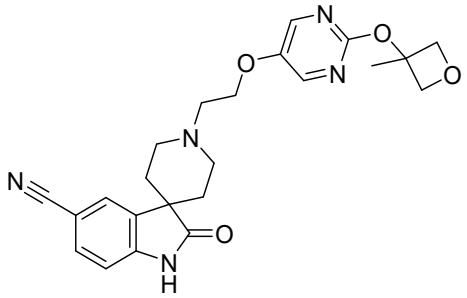
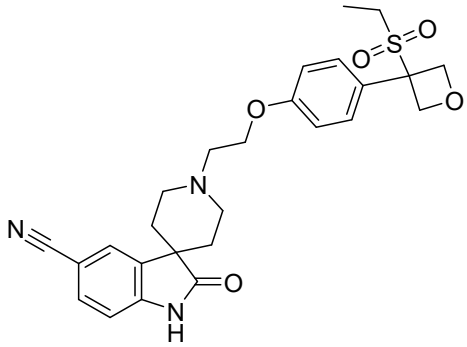
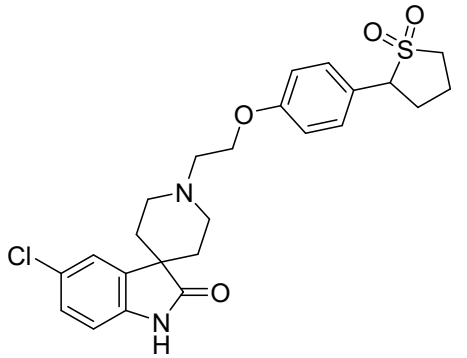
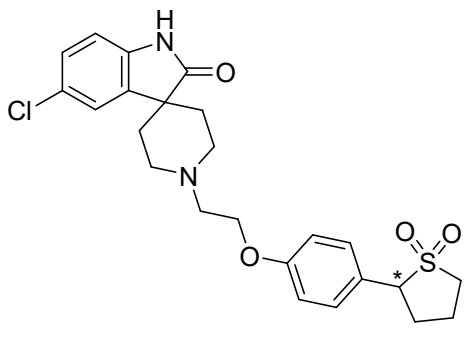
150		1'-(2-{4-[metil(metilimino)oxo-λ⁶-sulfanil]fenoxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
151		(S) o (R)-1'-(2-{4-[metil(metilimino)oxo-λ⁶-sulfanil]fenoxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
152		(R) o (S)-1'-(2-{4-[metil(metilimino)oxo-λ⁶-sulfanil]fenoxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
153		6-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-metil-3,4-dihidro-2H-1λ⁶,2-benzotiazina-1,1-diona
154		1'-{2-[(2-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1λ⁶,2-benzotiazin-6-il)oxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo

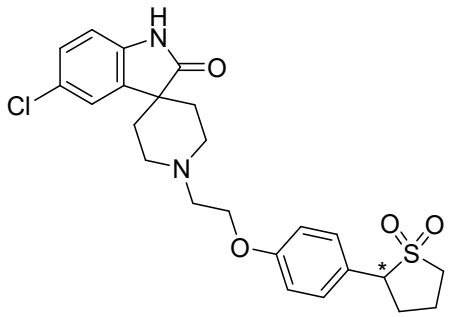
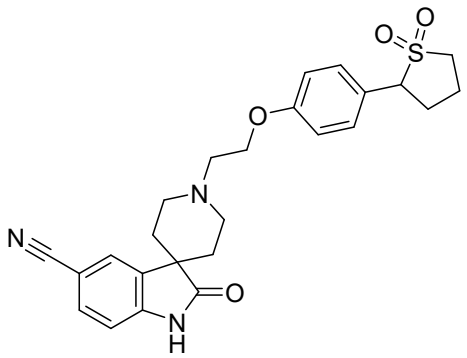
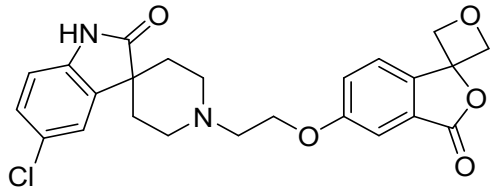
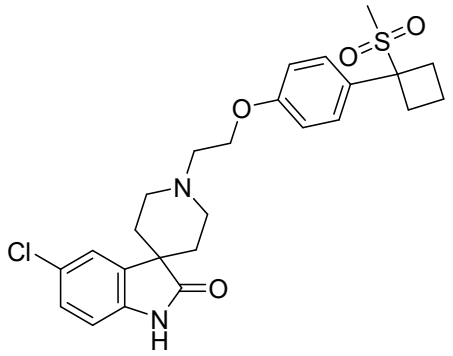
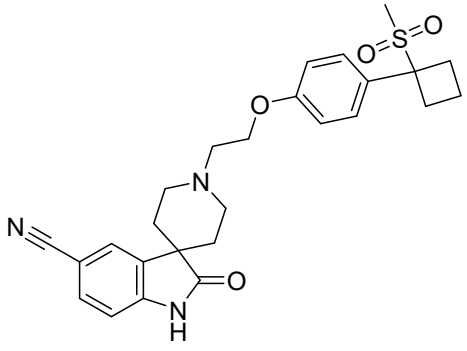
155		5-cloro-1'-[2-(3-cloro-4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
156		1'-[2-(3-cloro-4-metanosulfonilfenoxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
157		1'-{2-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
158		5-cloro-1'-[2-({6-[(3-metiloxetan-3-il)sulfonil]piridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

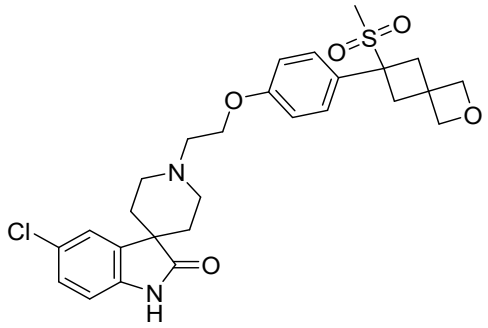
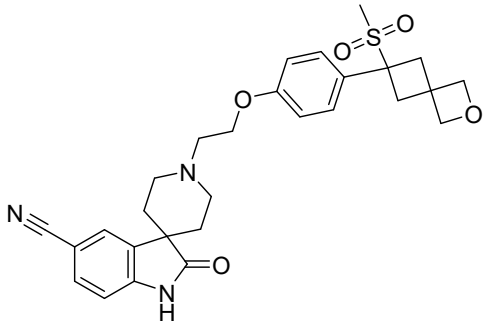
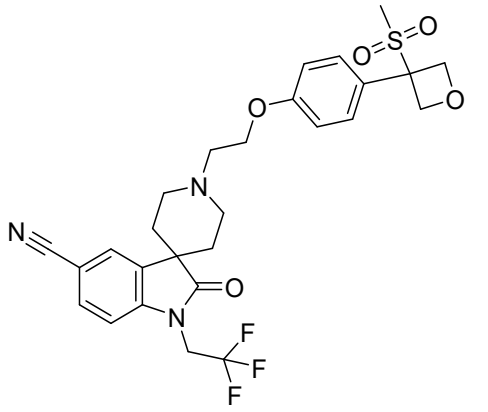
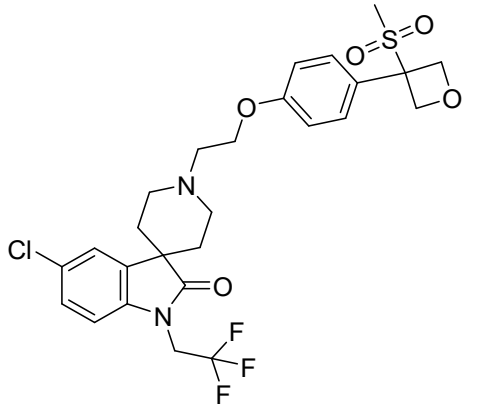
159		1-(2-hidroxietil)-1'-{2-[4-metanosulfonil-3-(trifluorometil)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
160		5-cloro-1-(2-hidroxietil)-1'-{2-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
161		5-cloro-1'-{2-[(6-metanosulfonil-5-metilpiridin-3-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
162		5-cloro-1'-(2-{[1-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

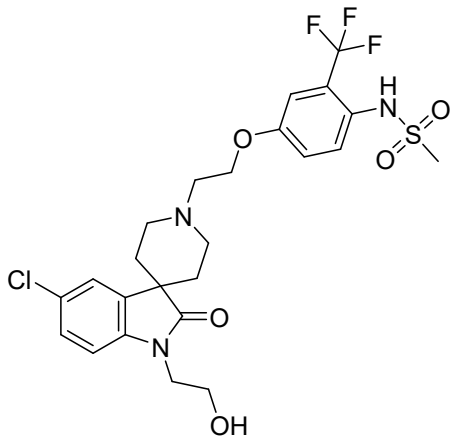
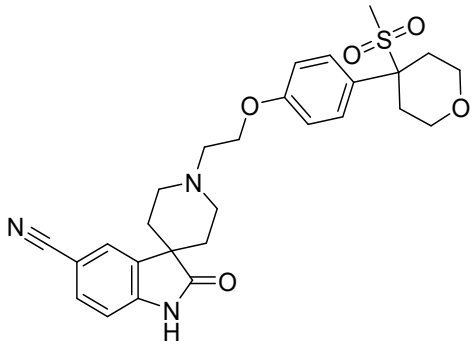
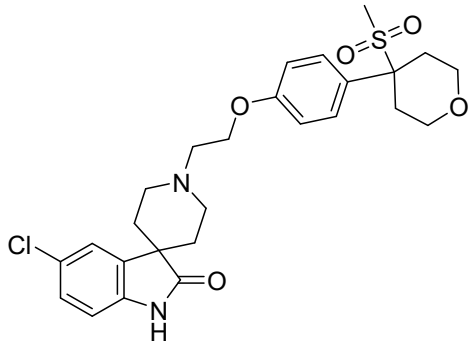
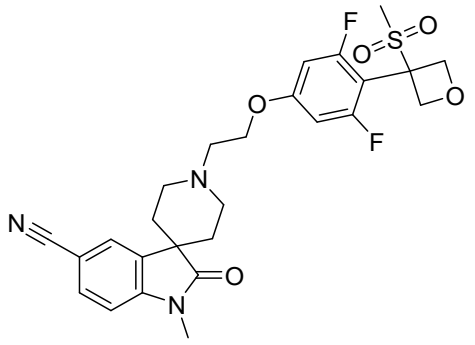
163		5-cloro-1'-{2-[3-(difluorometoxi)-4-metanosulfonilfenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
164		1'-{2-[3-(difluorometoxi)-4-metanosulfonilfenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
165		5-cloro-1'-{2-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)-3-(trifluorometil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
166		1'-{2-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)-3-(trifluorometil)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo

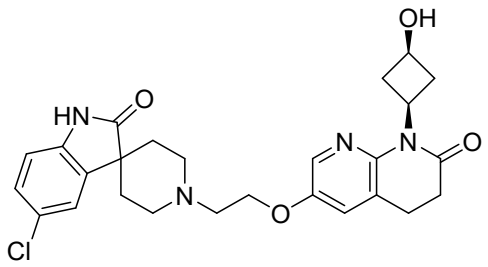
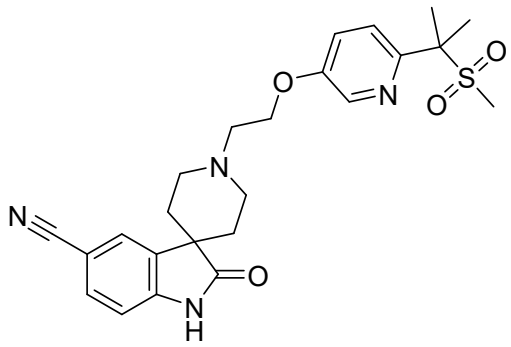
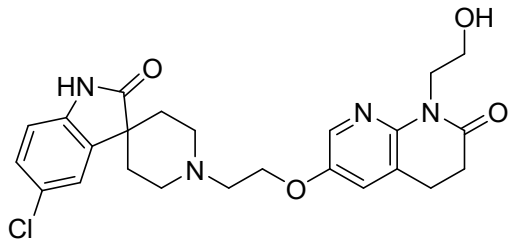
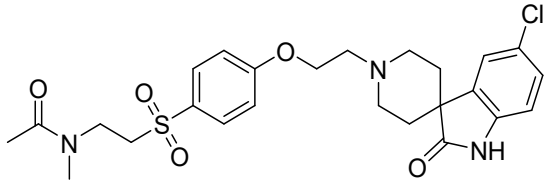
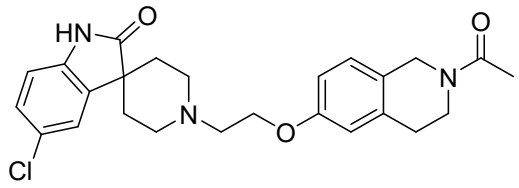
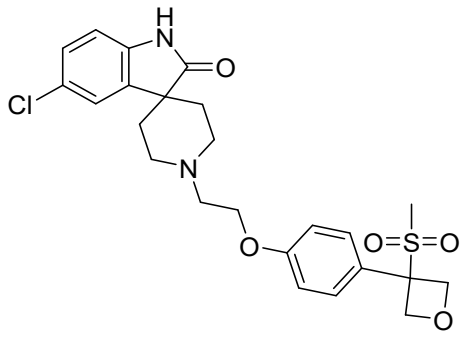
167		6-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-3,4-dihidro-2H-1λ⁶,2-benzotiazina-1,1-diona
168		1'-{2-[(1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1λ⁶,2-benzotiazin-6-il)oxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidrospiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
169		1'-{2-[(7-fluoro-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)oxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
170		2-oxo-1'-{2-[(1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
171		5-cloro-1'-{2-[(1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

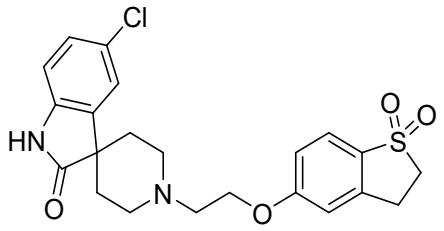
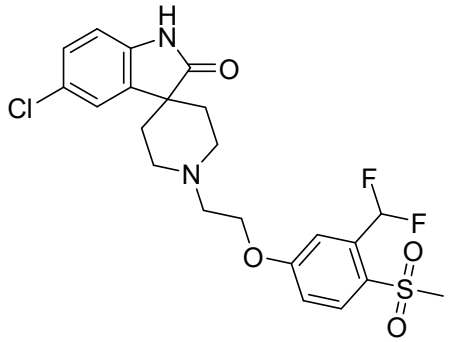
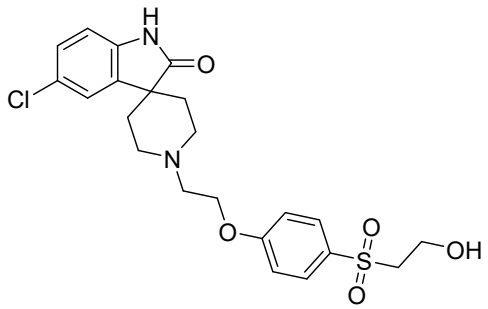
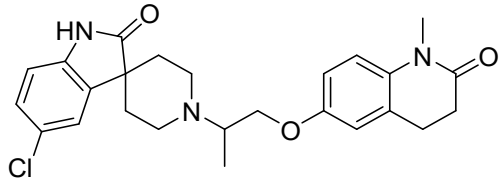
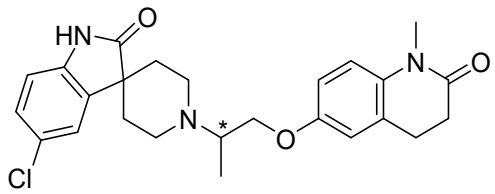
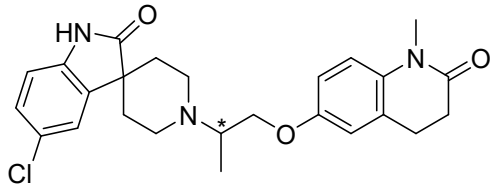
172		5-cloro-1'-[2-({2-[(3-metiloxetan-3-il)oxi]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
173		1'-[2-({2-[(3-metiloxetan-3-il)oxi]pirimidin-5-il}oxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
174		1'-(2-{4-[3-(etanosulfonil)oxetan-3-il]fenoxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
175		2-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]-1λ⁶-tiolan-1,1-diona
176		(S) o (R)-2-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]-1λ⁶-tiolan-1,1-diona

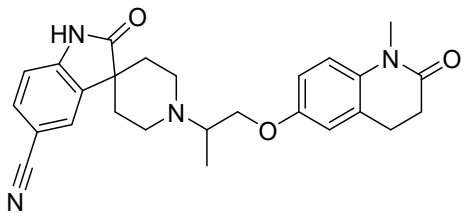
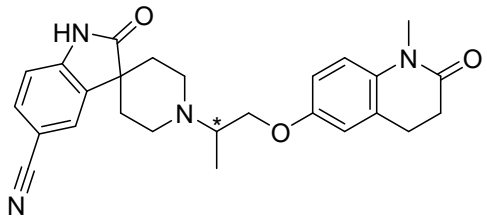
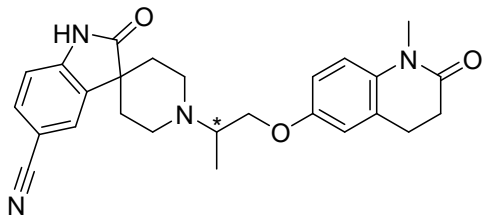
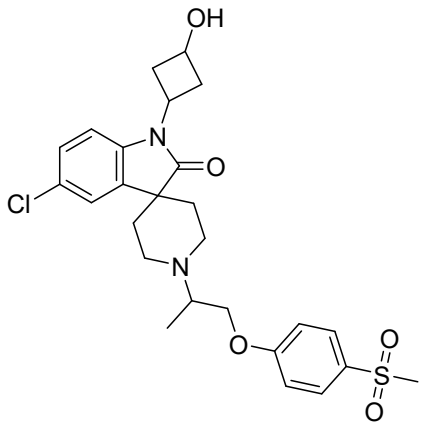
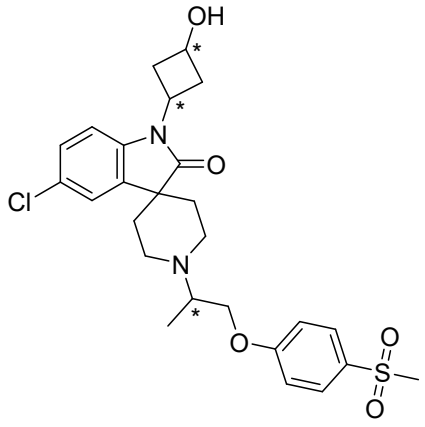
177		(R) o (S)-2-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]-1λ⁶-tiolan-1,1-diona
178		1'-{2-[4-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiolan-2-il)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
179		5-cloro-1'-(2-{3-oxo-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-oxetan]-5-iloxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
180		5-cloro-1'-{2-[4-(1-metanosulfonilciclobutil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
181		1'-{2-[4-(1-metanosulfonilciclobutil)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo

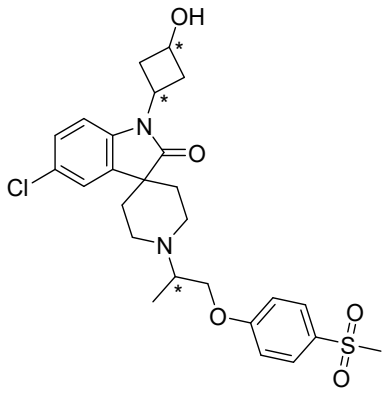
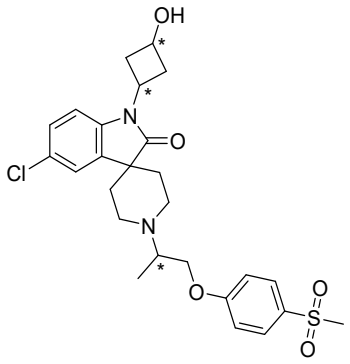
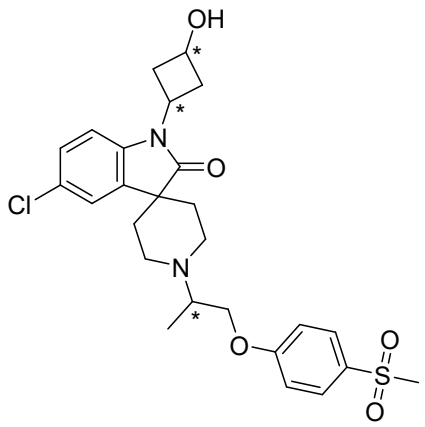
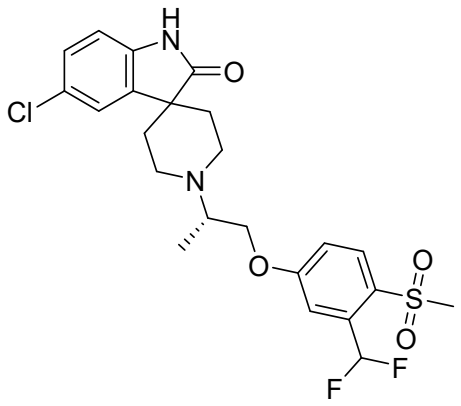
182		5-cloro-1'-[2-(4-{6-metanosulfonil-2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il}fenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
183		1'-[2-(4-{6-metanosulfonil-2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il}fenoxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
184		1'-{2-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]etil}-2-oxo-1-(2.2.2-trifluoroetil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
185		5-cloro-1'-{2-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]etil}-1-(2.2.2-trifluoroetil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

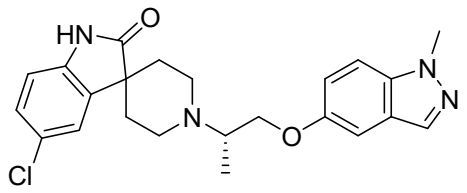
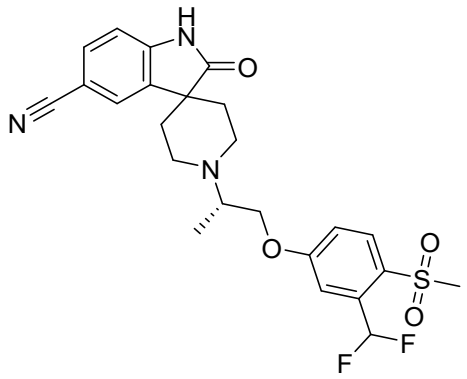
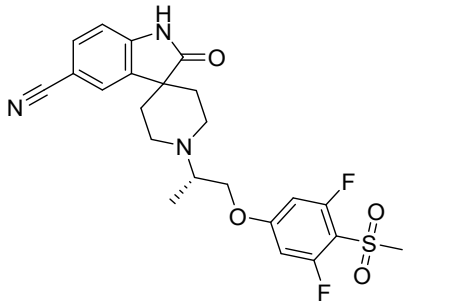
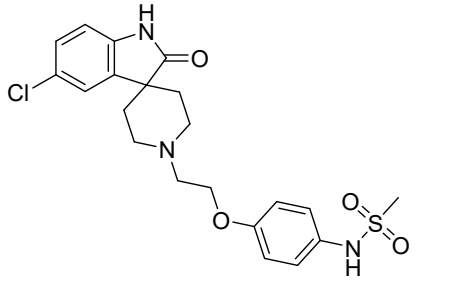
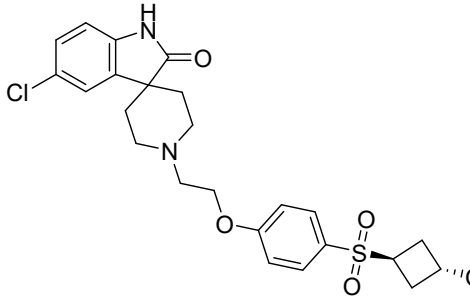
186		N-(4-{2-[5-cloro-1-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il]etoxi}-2-(trifluorometil)fenil)metanosulfonamida
187		1'-{2-[4-(4-metanosulfoniloxan-4-il)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
188		5-cloro-1'-{2-[4-(4-metanosulfoniloxan-4-il)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
189		1'-{2-[3,5-difluoro-4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]etil}-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo

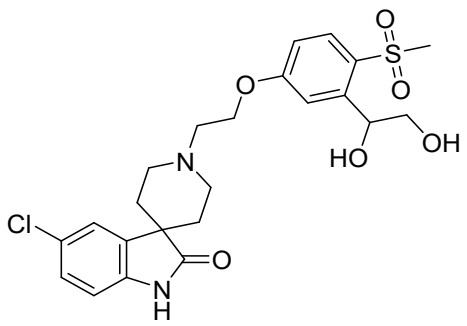
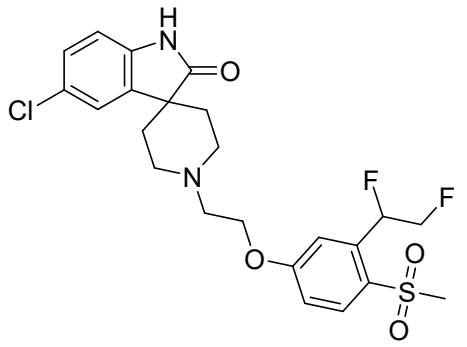
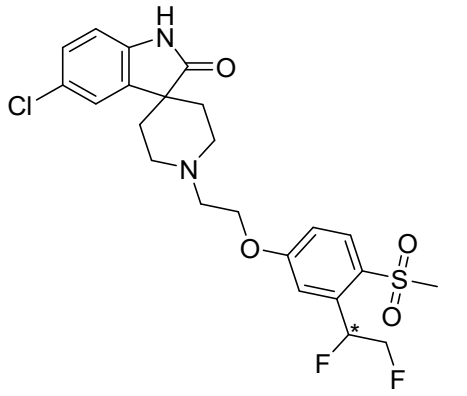
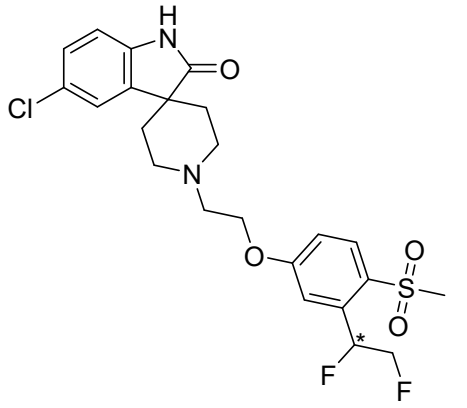
190		5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(cis)-3-hidroxiciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
191		1'-(2-{[6-(2-metanosulfonilpropan-2-il)piridin-3-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
192		5-cloro-1'-(2-{[8-(2-hidroxietil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
193		N-{2-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)bencenosulfonil]etil}-N-metilacetamida
194		1'-{2-[(2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)oxi]etil}-5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
195		5-cloro-1'-{2-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

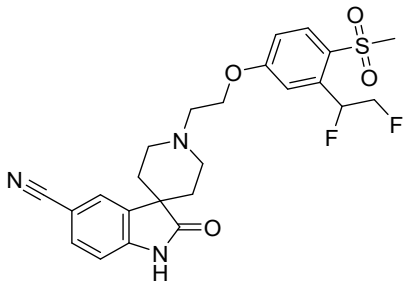
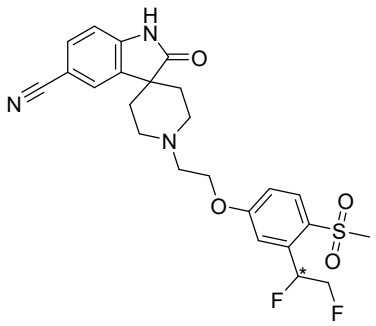
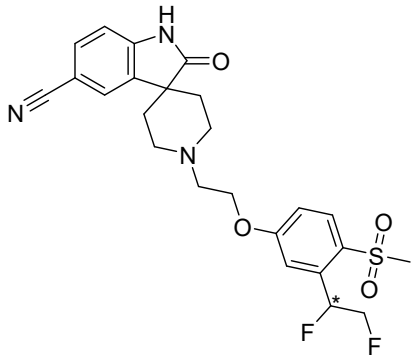
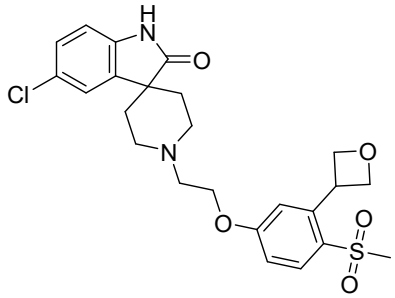
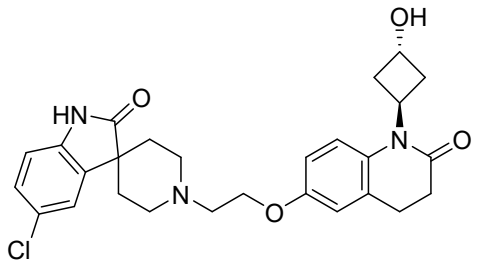
196		5-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'il}etoxi)-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofen-1,1-diona
197		5-cloro-1'-{2-[3-(difluorometil)-4-metanosulfonilfenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
198		5-cloro-1'-{2-[4-(2-hidroxietanosulfonil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
199		5-cloro-1'-{1-[(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]propan-2-il}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
200		cloro-1'-[(2S) o (2R)-1-[(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]propan-2-il]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
201		cloro-1'-[(2R) o (2S)-1-[(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]propan-2-il]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

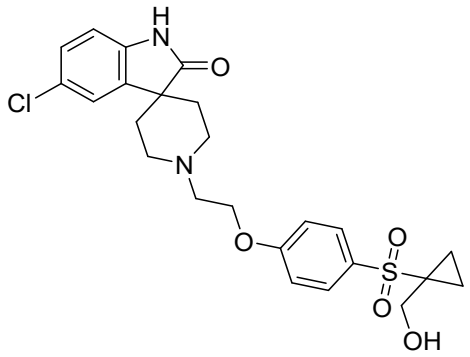
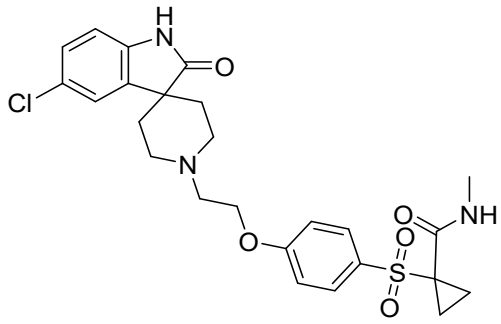
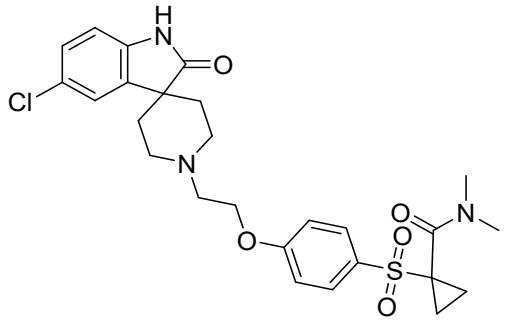
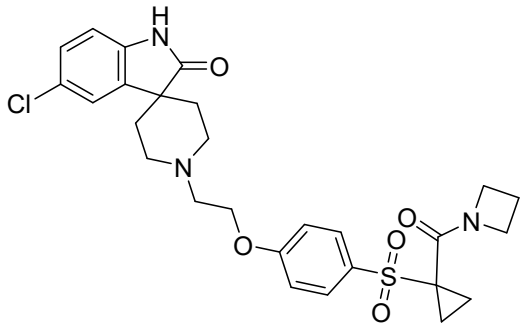
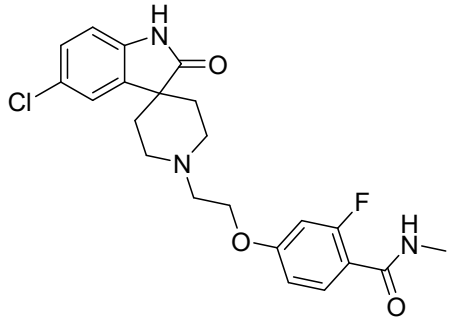
202		1'-{1-[(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]propan-2-il}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
203		(S) o (R)-1'-{1-[(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]propan-2-il}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
204		(R) o (S)-1'-{1-[(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]propan-2-il}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
205		5-cloro-1'-[1-(4-metanosulfonilfenoxi)propan-2-il]-1-[3-hidroxiciclobutil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
206		5-cloro-1'-[(2*S*) o (2*R*) -1-(4-metanosulfonilfenoxi)propan-2-il]-1-[(*cis*) o (*trans*)-3-hidroxiciclobutil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina]-2-ona

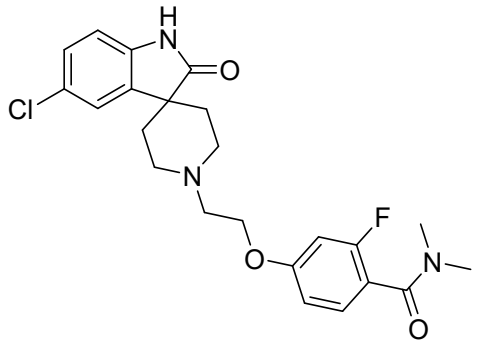
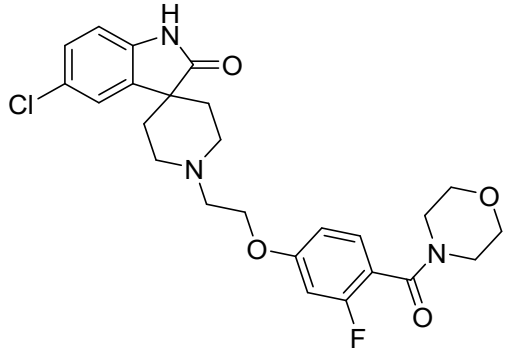
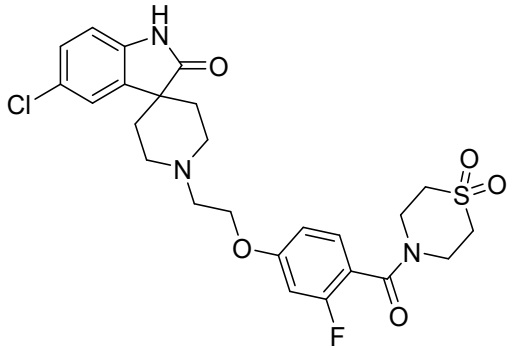
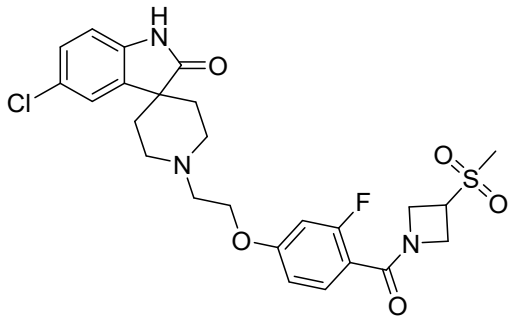
207		5-cloro-1'-[(2*S*) o (2*R*) -1-(4-metanosulfonilfenoxi)propan-2-il]-1-[(*trans*) o (*cis*)-3-hidroxiciclobutil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina]-2-ona
208		5-cloro-1'-[(2*R*) o (2*S*) -1-(4-metanosulfonilfenoxi)propan-2-il]-1-[(*cis*) o (*trans*)-3-hidroxiciclobutil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina]-2-ona
209		5-cloro-1'-[(2*R*) o (2*S*) -1-(4-metanosulfonilfenoxi)propan-2-il]-1-[(*trans*) o (*cis*)-3-hidroxiciclobutil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina]-2-ona
210		5-cloro-1'-[(2S)-1-[3-(difluorometil)-4-metanosulfonilfenoxi]propan-2-il]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

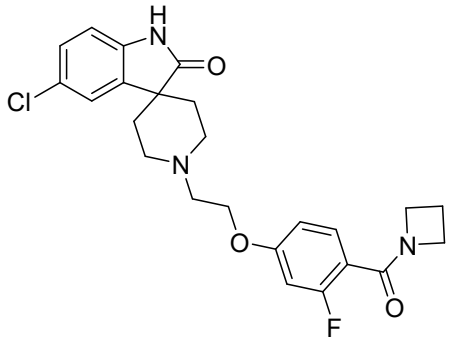
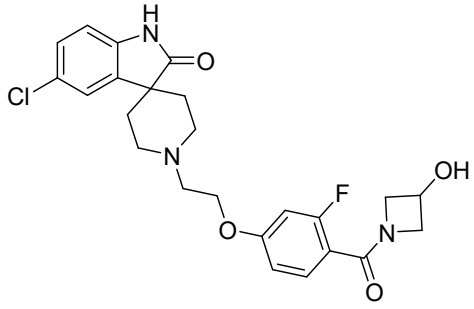
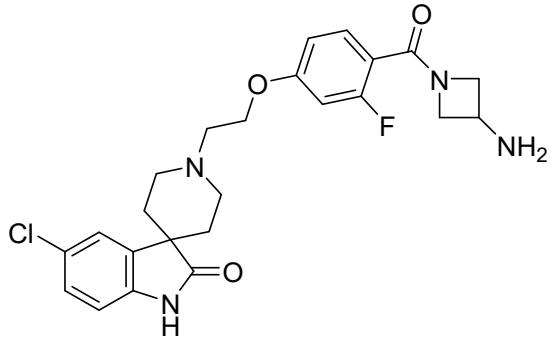
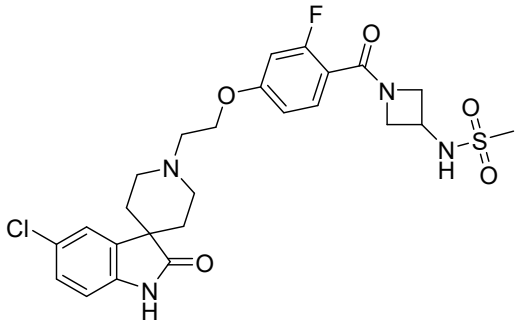
211		5-cloro-1'-[(2S)-1-[(1-metil-1H-indazol-5-il)oxi]propan-2-il]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
212		1'-[(2S)-1-[3-(difluorometil)-4-metanosulfonilfenoxi]propan-2-il]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
213		1'-[(2S)-1-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilfenoxi)propan-2-il]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
214		N-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]metanosulfonamida
215		5-cloro-1'-[2-(4-{[(trans)-3-hidroxiciclobutil]sulfonil}fenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

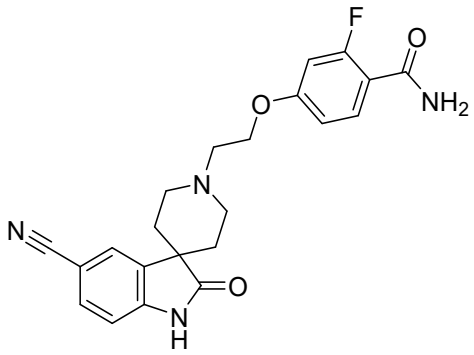
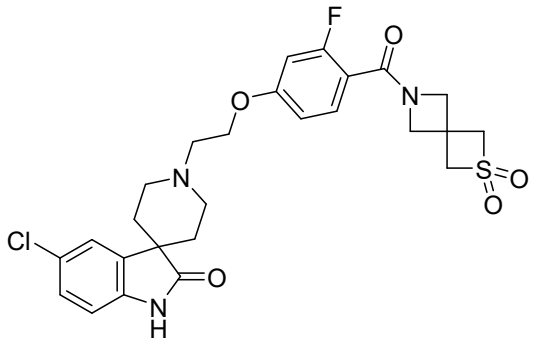
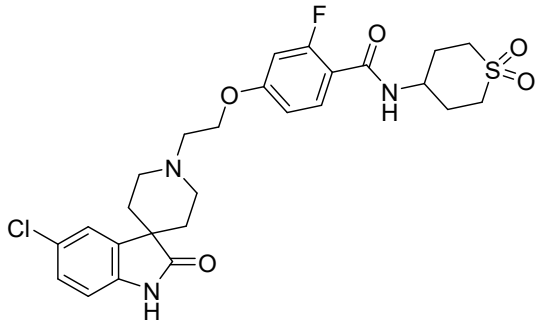
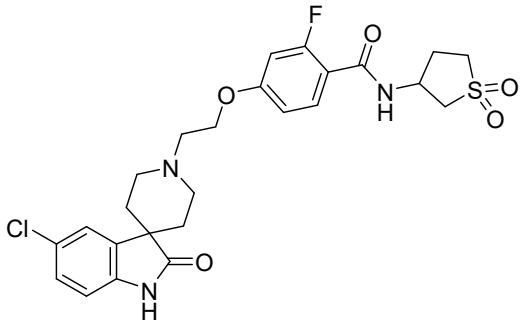
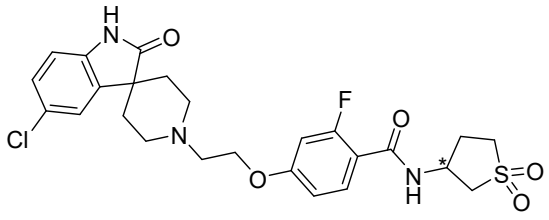
216		5-cloro-1'-{2-[3-(1,2-dihidroxietil)-4-metanosulfonilfenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
217		5-cloro-1'-{2-[3-(1,2-difluoroetil)-4-metanosulfonilfenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
218		5-cloro-1'-(2-{3-[(1S o 1R)-1,2-difluoroetil]-4-metanosulfonilfenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
219		5-cloro-1'-(2-{3-[(1R o 1S)-1,2-difluoroetil]-4-metanosulfonilfenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

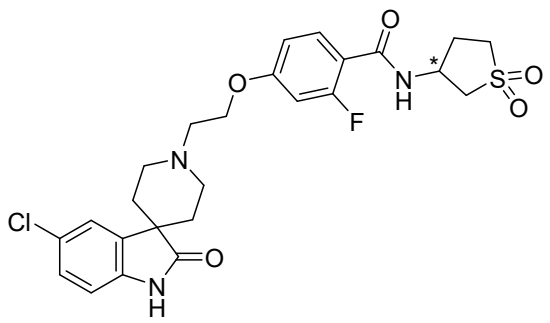
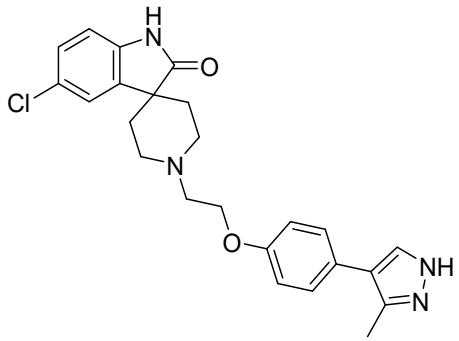
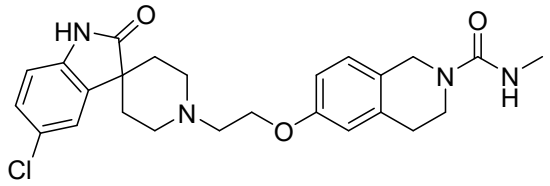
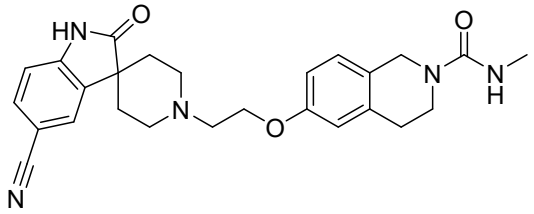
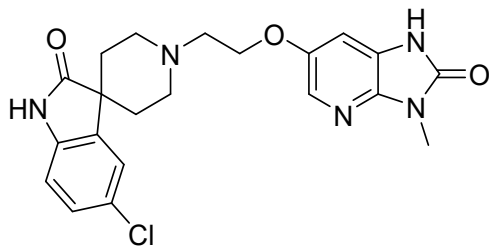
220		1'-{2-[3-(1,2-difluoroetil)-4-metanosulfonilfenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
221		1'-(2-{3-[(1S o 1R)-1,2-difluoroetil]-4-metanosulfonilfenoxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
222		1'-(2-{3-[(1R o 1S)-1,2-difluoroetil]-4-metanosulfonilfenoxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
223		5-cloro-1'-{2-[4-metanosulfonil-3-(oxetan-3-il)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
224		5-cloro-1'-[2-({2-oxo-1-[(trans)-3-hidroxiciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

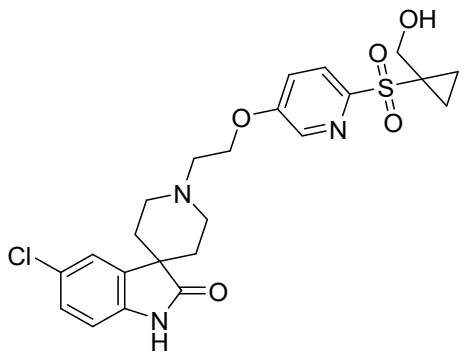
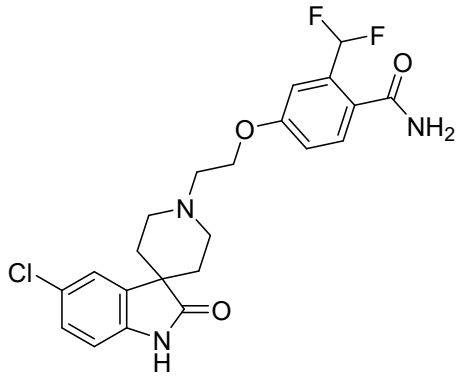
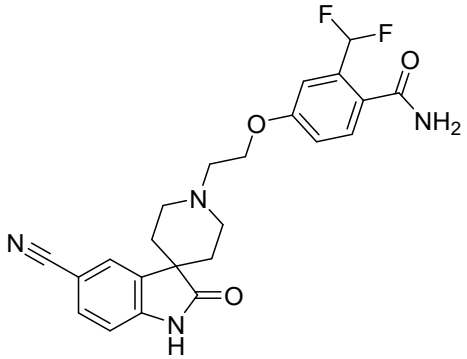
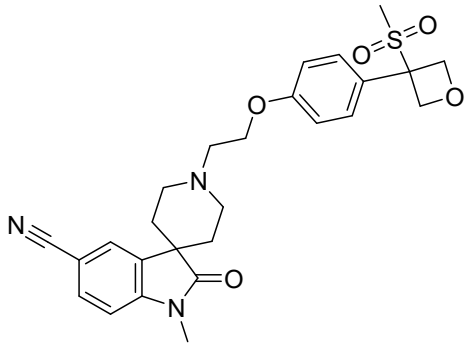
225		5-cloro-1'-[2-(4-{[1-(hidroximetil)ciclopropil]sulfonil}fenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
226		1-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)bencenosulfonil]-N-metilciclopropano-1-carboxamida
227		1-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)bencenosulfonil]-N,N-dimetilciclopropano-1-carboxamida
228		1'-[2-(4-{[1-(azetidina-1-carbonil)ciclopropil]sulfonil}fenoxi)etil]-5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
229		4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-fluoro-N-metilbenzamida

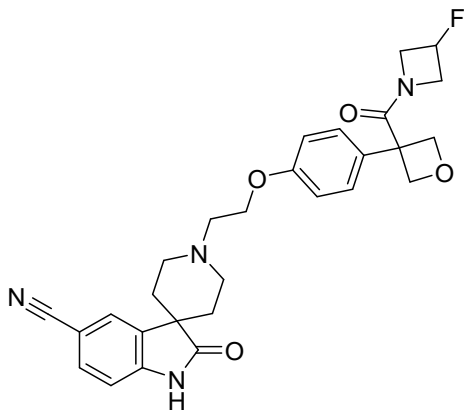
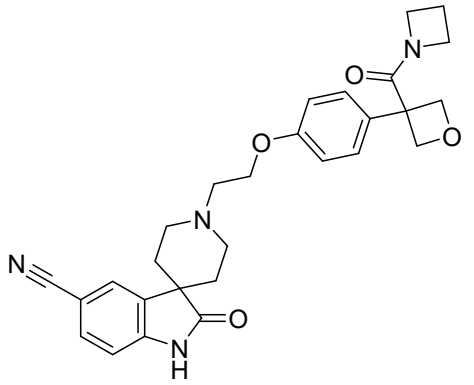
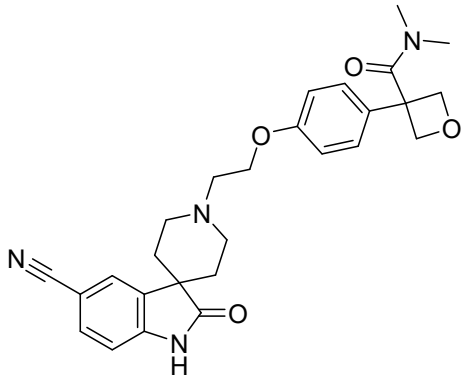
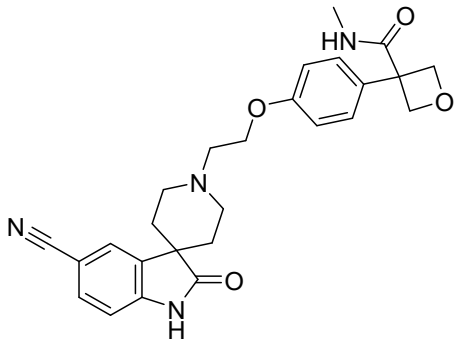
230		4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-fluoro-N,N-dimetilbenzamida
231		5-cloro-1'-{2-[3-fluoro-4-(morfolin-4-carbonil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
232		4-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-fluorobenzoil]-1λ⁶-tiomorfolina-1,1-diona
233		5-cloro-1'-{2-[3-fluoro-4-(3-metanosulfonilazetidina-1-carbonil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

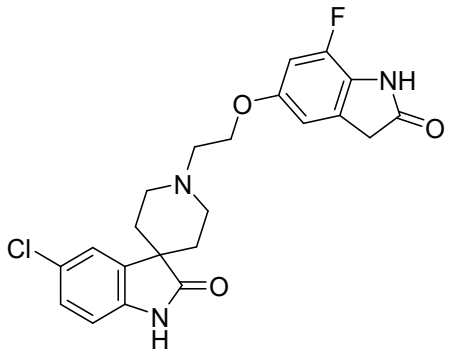
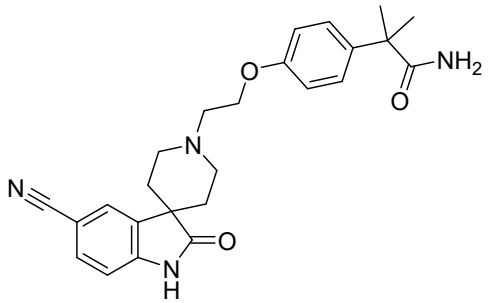
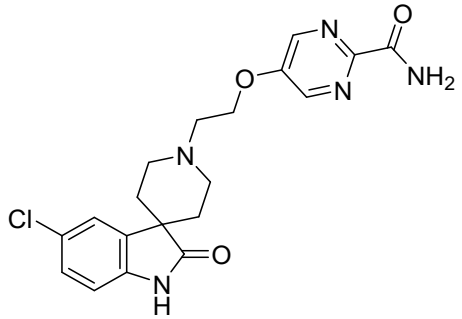
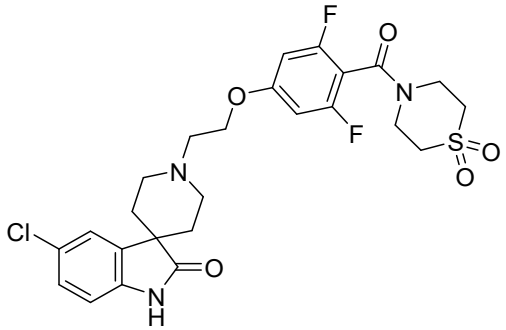
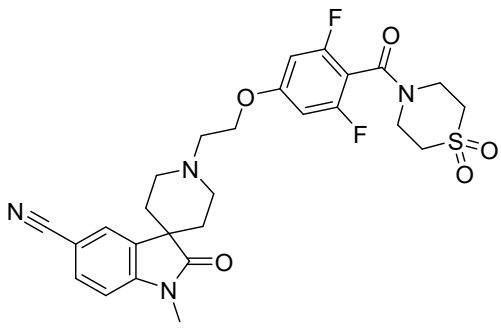
234		1'-{2-[4-(azetidina-1-carbonil)-3-fluorofenoxi]etil}-5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
235		5-cloro-1'-{2-[3-fluoro-4-(3-hidroxiazetidina-1-carbonil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
236		1'-{2-[4-(3-aminoazetidina-1-carbonil)-3-fluorofenoxi]etil}-5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
237		N-{1-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-fluorobenzoil]azetidin-3-il}metanosulfonamida

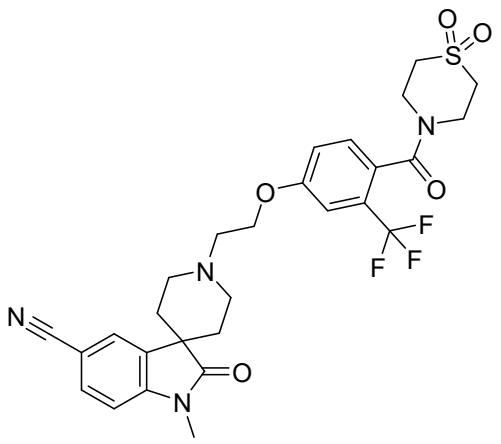
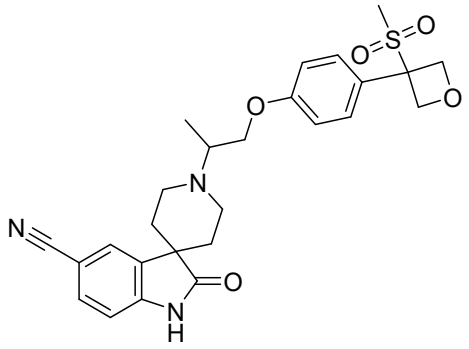
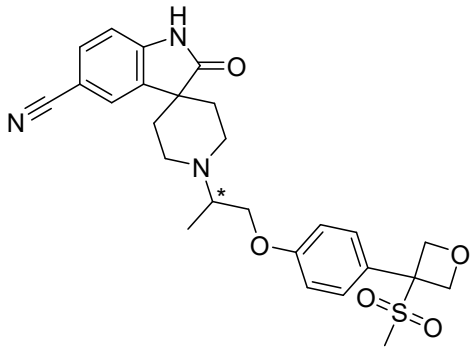
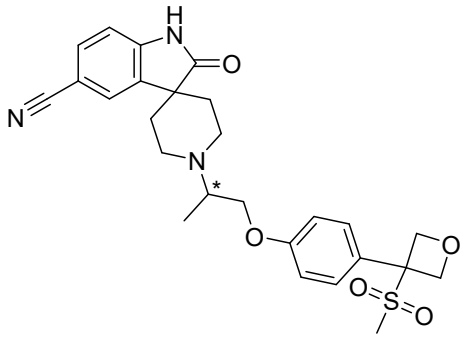
238		4-(2-{5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-fluorobenzamida
239		6-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-fluorobenzoil]-2λ⁶-tia-6-azaspiro[3.3]heptano-2,2-diona
240		4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-N-(1,1-dioxo-1λ⁶-tian-4-il)-2-fluorobenzamida
241		4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-N-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiolan-3-il)-2-fluorobenzamida
242		4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-N-[(3S) o (3R)-1,1-dioxo-1λ⁶-tiolan-3-il]-2-fluorobenzamida

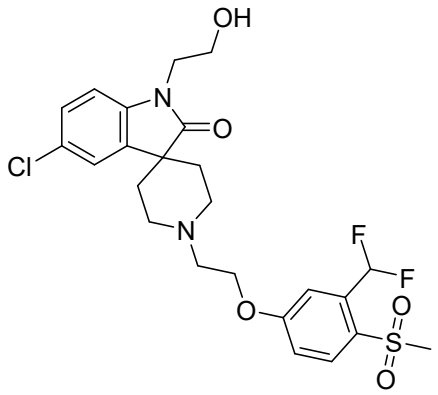
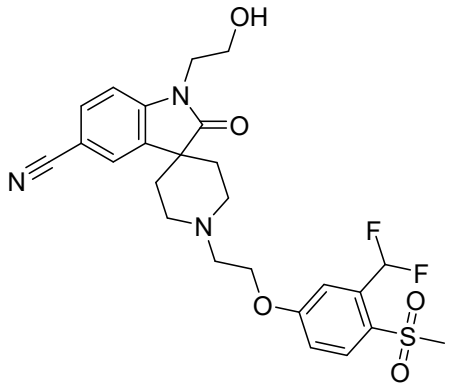
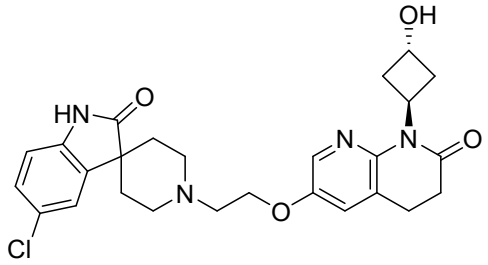
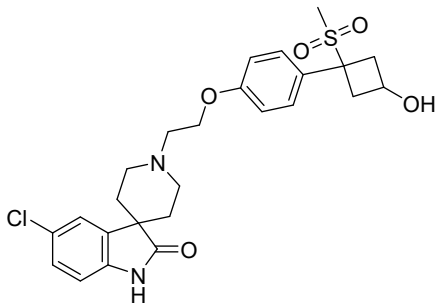
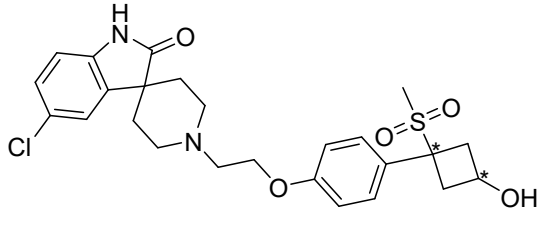
243		4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-N-[(3R) o (3S)-1,1-dioxo-1λ⁶-tiolan-3-il]-2-fluorobenzamida
244		5-cloro-1'-{2-[4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
245		6-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-N-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxamida
246		6-(2-{5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-N-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxamida
247		5-cloro-1'-[2-({3-metil-2-oxo-1H,2H,3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

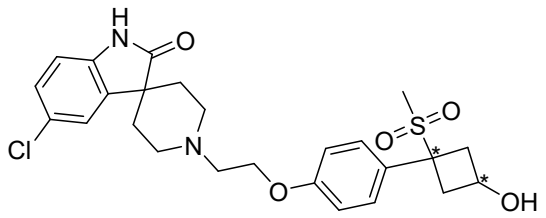
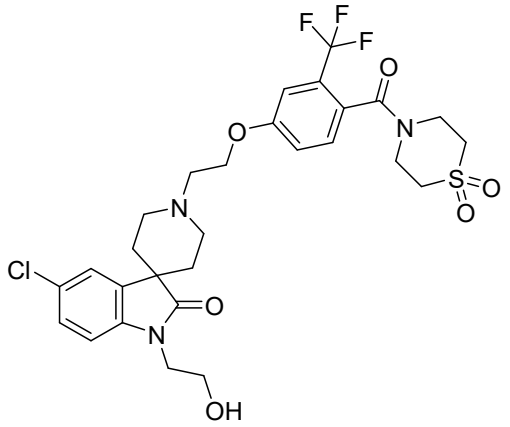
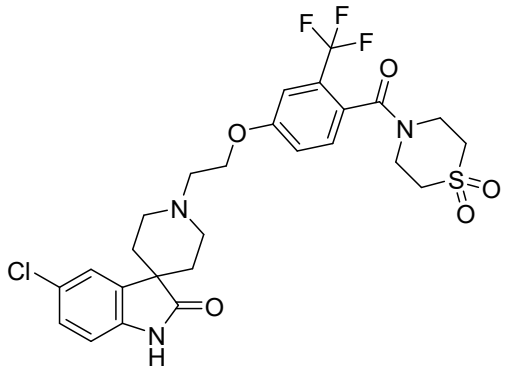
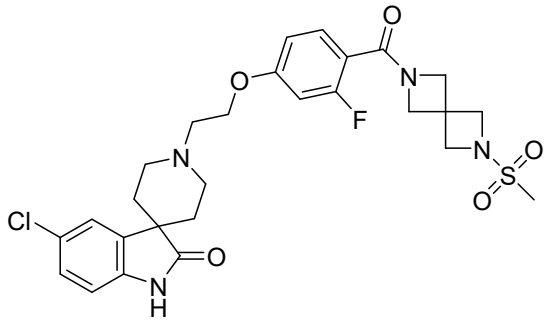
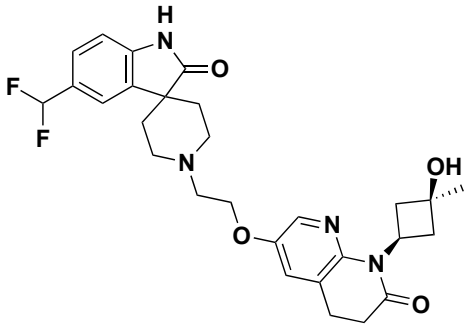
248		5-cloro-1'-{2-[(6-{[1-(hidroximetil)ciclopropil]sulfonil}piridin-3-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
249		4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-(difluorometil)benzamida
250		4-(2-{5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-(difluorometil)benzamida
251		1'-{2-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]etil}-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo

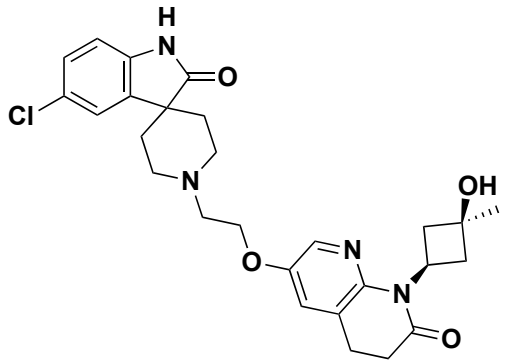
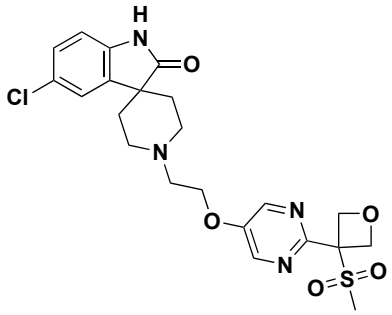
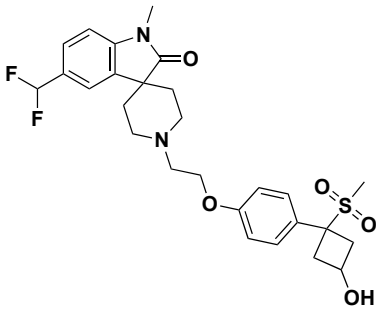
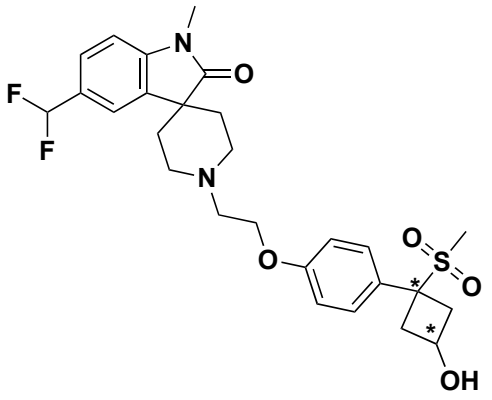
252		1'-(2-{4-[3-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)oxetan-3-il]fenoxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
253		1'-(2-{4-[3-(azetidina-1-carbonil)oxetan-3-il]fenoxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
254		3-[4-(2-{5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]-N,N-dimetiloxetano-3-carboxamida
255		3-[4-(2-{5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]-N-metiloxetano-3-carboxamida

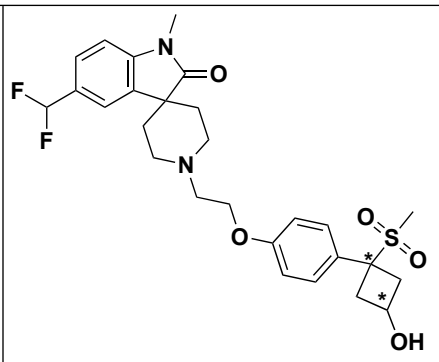
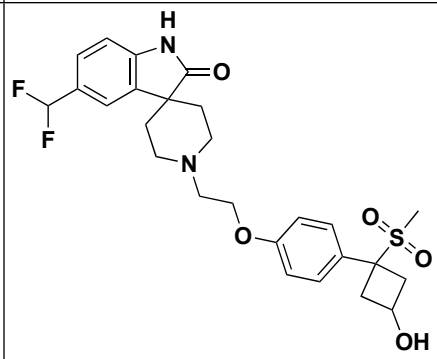
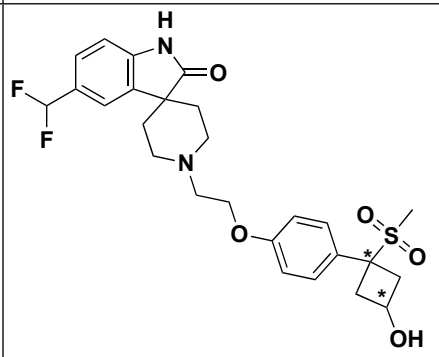
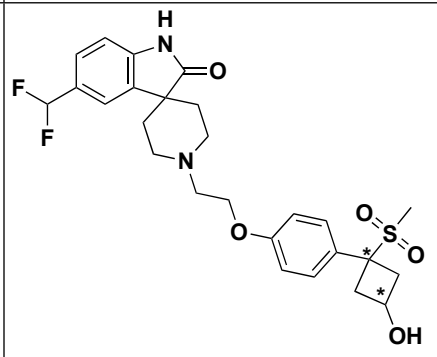
256		5-cloro-1'-{2-[(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4 '-piperidin]-2-ona
257		2-[4-(2-{5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]-2-metilpropanamida
258		5-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)pirimidin-2-carboxamida
259		4-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2,6-difluorobenzoil]-1λ⁶-tiomorfolina-1,1-diona
260		1'-{2-[4-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-carbonil)-3,5-difluorofenoxi]etil}-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo

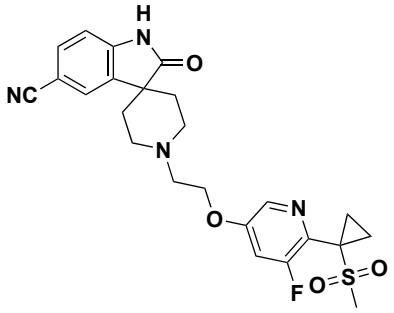
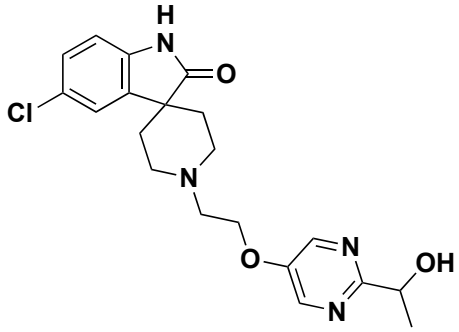
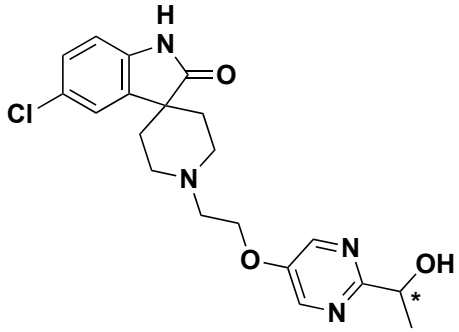
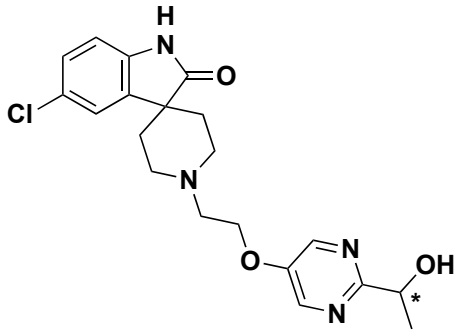
261		1'-{2-[4-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-carbonil)-3-(trifluorometil)fenoxi]etil}-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
262		1'-{1-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]propan-2-il}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
263		(S) o (R)-1'-{1-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]propan-2-il}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4 '-piperidin]-5-carbonitrilo
264		(R) o (S)-1'-{1-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]propan-2-il}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4 '-piperidin]-5-carbonitrilo

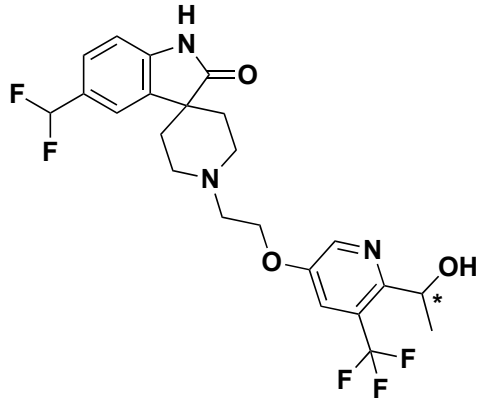
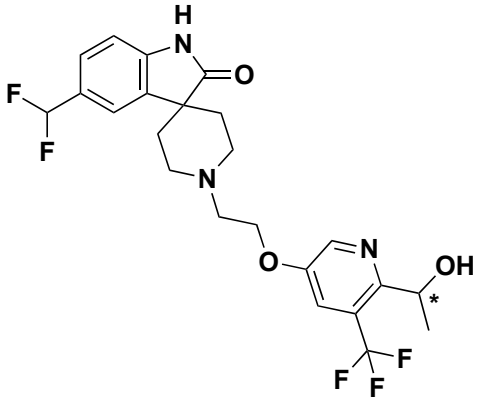
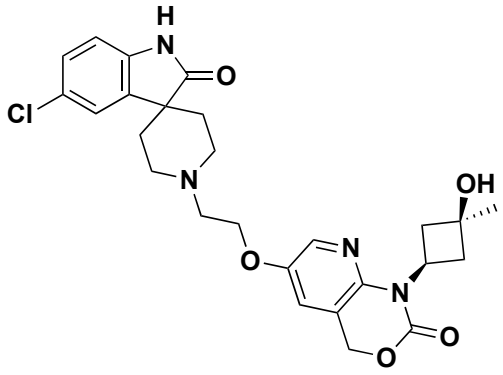
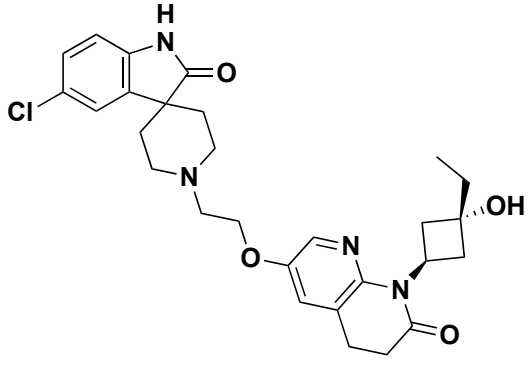
265		5-cloro-1'-{2-[3-(difluorometil)-4-metanosulfonilfenoxi]etil}-1-(2-hidroxietil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
266		1'-{2-[3-(difluorometil)-4-metanosulfonilfenoxi]etil}-1-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
267		5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(trans)-3-hidroxiciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
268		5-cloro-1'-{2-[4-(3-hidroxi-1-metanosulfonilciclobutil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
269		5-cloro-1'-(2-{4-[(cis) o (trans)-3-hidroxi-1-metanosulfonilciclobutil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

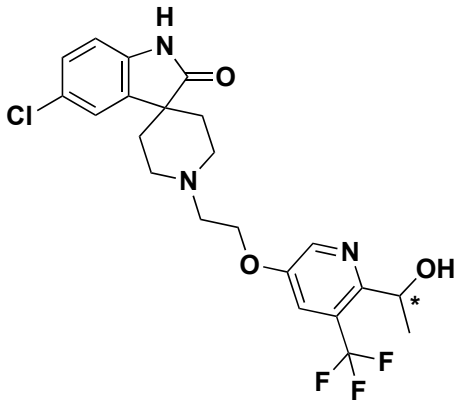
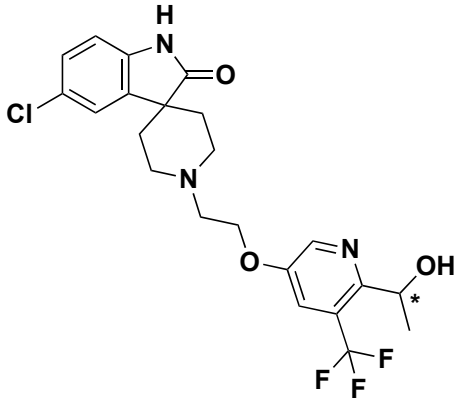
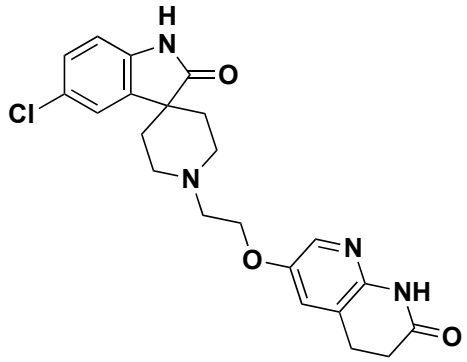
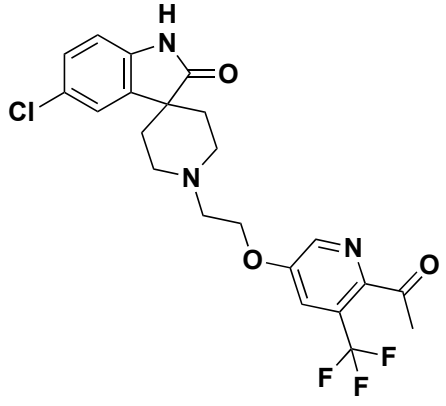
270		5-cloro-1'-(2-{4-[(trans) o (cis)-3-hidroxi-1-metanosulfonilciclobutil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
271		4-(4-{2-[5-cloro-1-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il]etoxi}-2-(trifluorometil)benzoil)-1λ⁶-tiomorfolin-1,1-diona
272		4-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-(trifluorometil)benzoil]-1λ⁶-tiomorfolin-1,1-diona
273		5-cloro-1'-[2-(3-fluoro-4-{6-metanosulfonil-2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carbonil}fenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
274		5-(difluorometil)-1'-[2-({7-oxo-8-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin- 3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

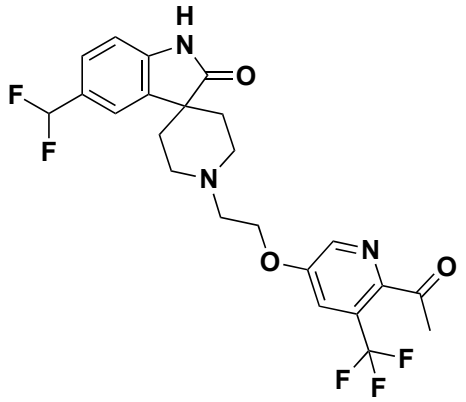
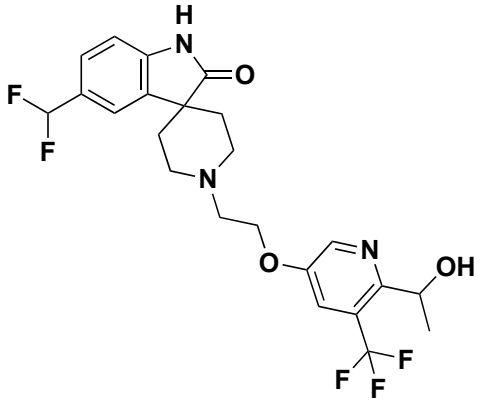
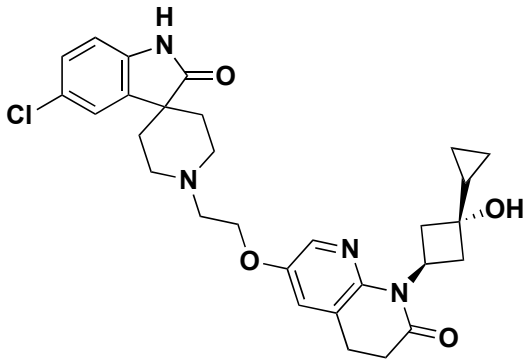
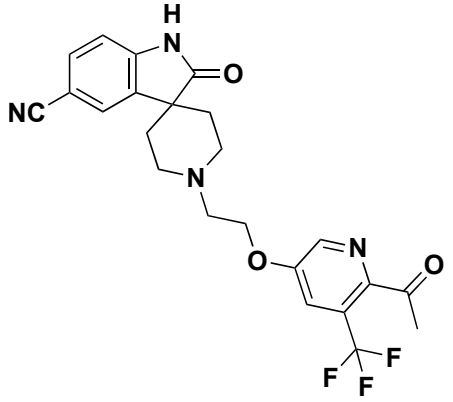
275		5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3- il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
276		5-cloro-1'-(2-{[2-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
277		5-(difluorometil)-1'-{2-[4-(3-hidroxi-1-metanosulfonilciclobutil)fenoxi]etil}-1-metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
278		5-(difluorometil)-1-metil-1'-(2-{4-[(*cis*) o (*trans*)-3-hidroxi-1-metanosulfonilciclobutil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

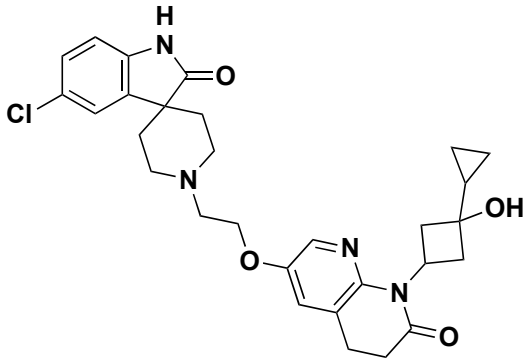
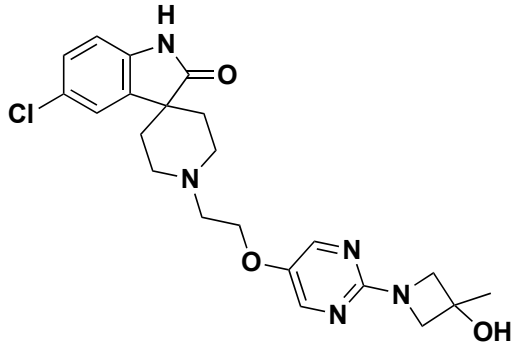
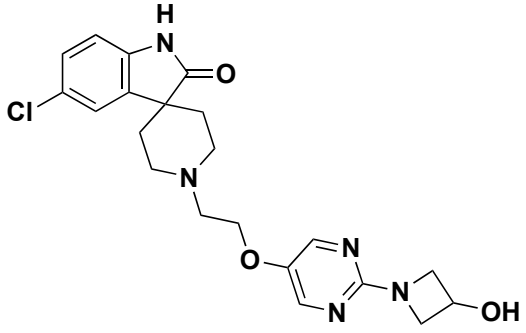
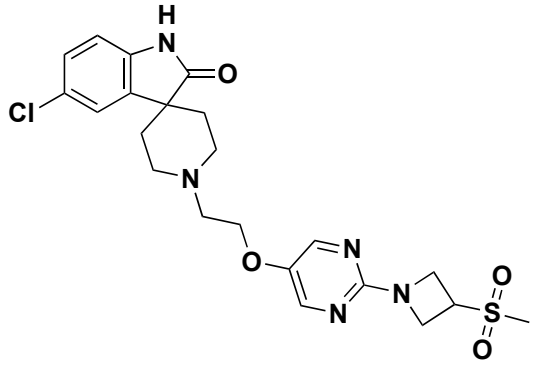
279		5-(difluorometil)-1-metil-1'-(2-{4-[(*trans*) o (*cis*)-3-hidroxi-1-metanosulfonilciclobutil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
280		5-(difluorometil)-1'-{2-[4-(3-hidroxi-1-metanosulfonilciclobutil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
281		5-(difluorometil)-1'-(2-{4-[(*cis*) o (*trans*)-3-hidroxi-1-metanosulfonilciclobutil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
282		5-(difluorometil)-1'-(2-{4-[(*trans*) o (*cis*)-3-hidroxi-1-metanosulfonilciclobutil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

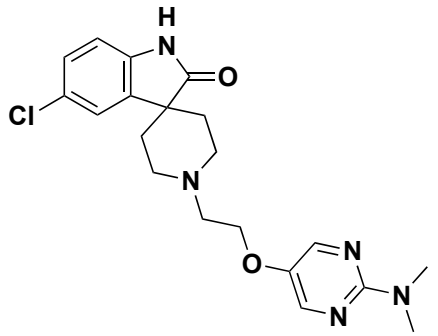
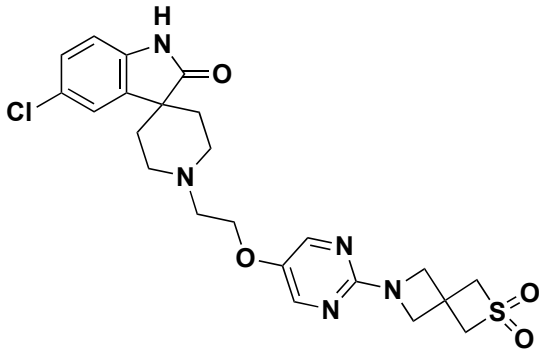
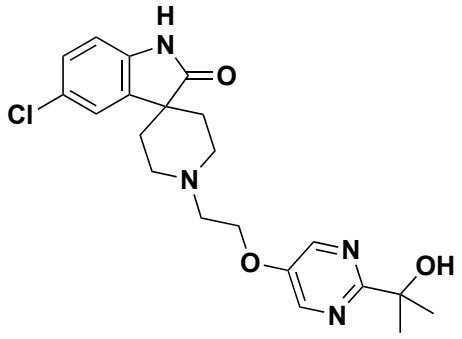
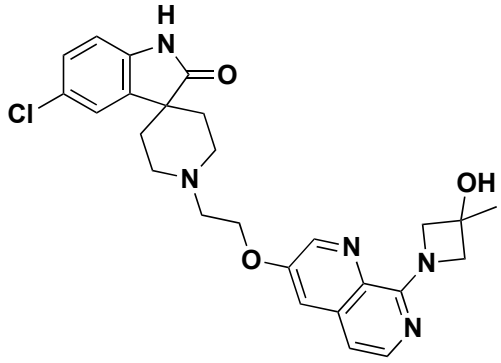
283		1'-(2-{[5-fluoro-6-(1-metanosulfonilciclopropil)piridin-3-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
284		5-cloro-1'-(2-{[2-(1-hidroxietil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
285		5-cloro-1'-[2-({2-[(1*S*) o (1*R*)-1-hidroxietil]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
286		5-cloro-1'-[2-({2-[(1*R*) o (1*S*)-1-hidroxietil]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

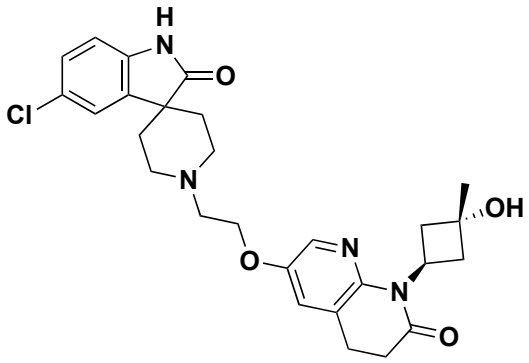
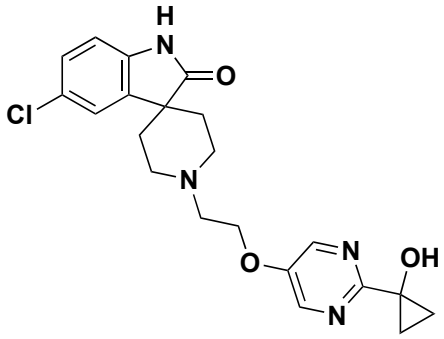
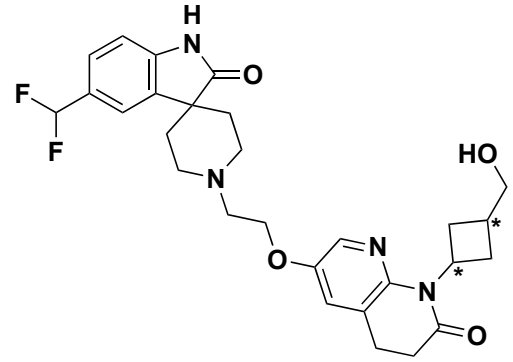
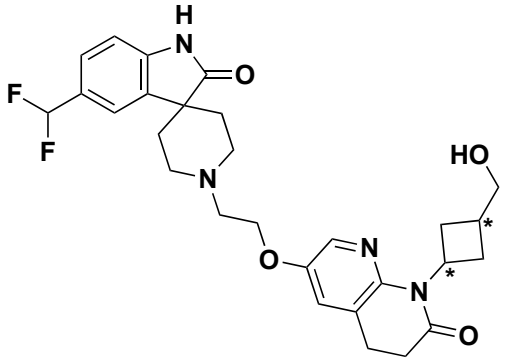
287		5-(difluorometil)-1'-[2-({6-[(1*S*) o (1*R*)-1-hidroxietil]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina]-2-ona
288		5-(difluorometil)-1'-[2-({6-[(1*R*) o (1*S*)-1-hidroxietil]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
289		5-cloro-1'-[2-({2-oxo-1-*[(cis)*-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H,2H,4H-pirido[2,3-d][1,3]oxazin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
290		5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-*[(trans)*-3-etil-3-hidroxiciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

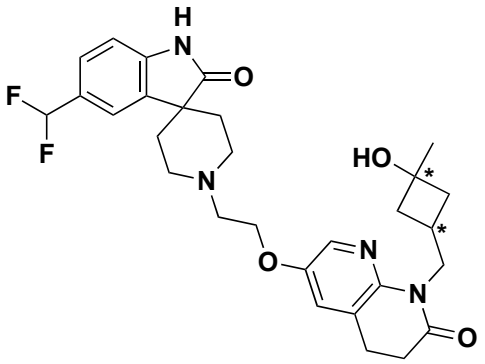
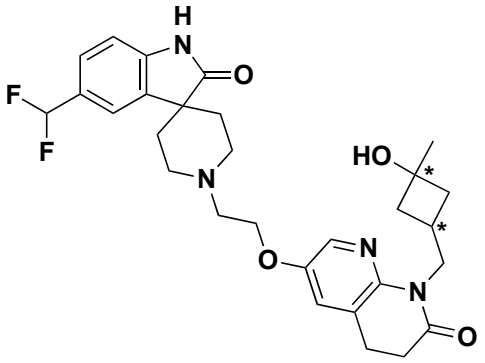
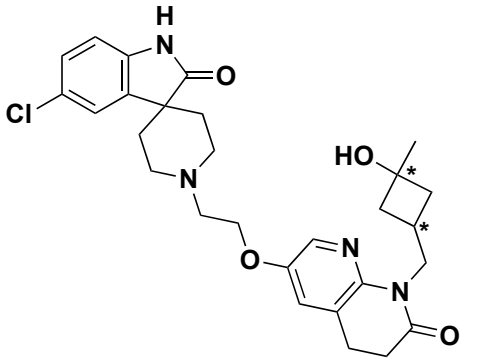
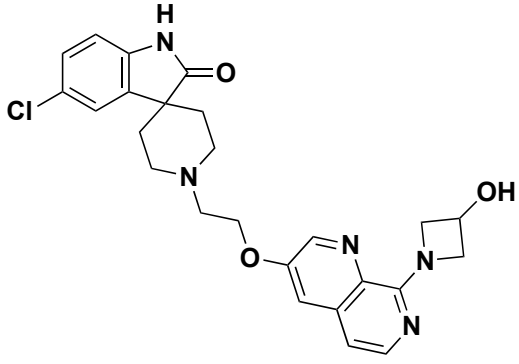
291		5-cloro-1'-[2-({6-[(1*S*) o (1*R*)-1-hidroxietil]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
292		5-cloro-1'-[2-({6-[(1*R*) o (1*S*)-1-hidroxietil]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
293		5-cloro-1'-{2-[(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
294		1'-(2-{[6-acetil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}etil)-5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

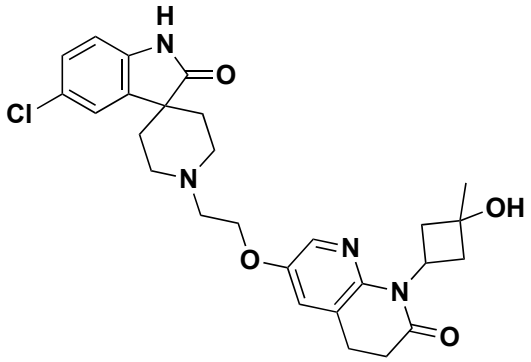
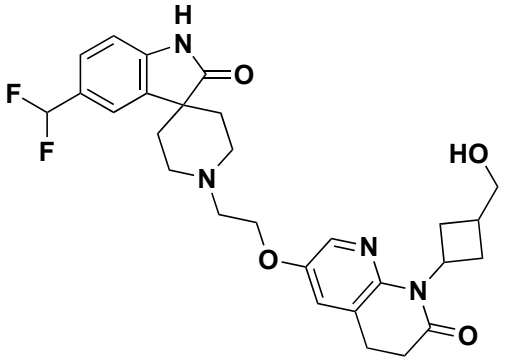
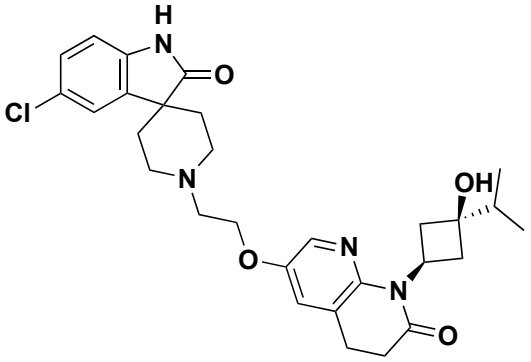
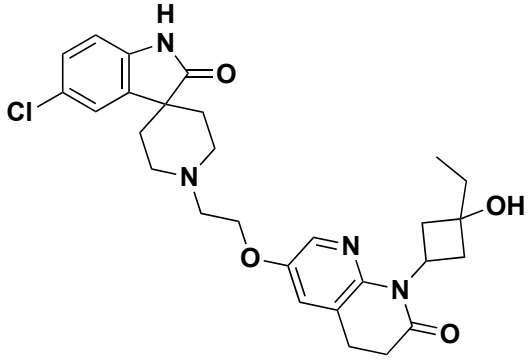
295		1'-(2-{[6-acetil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}etil)-5-(difluorometil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
296		5-(difluorometil)-1'-(2-{[6-(1-hidroxietil)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
297		5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-*[(trans)-3*-ciclopropil-3-hidroxiciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
298		1'-(2-{[6-acetil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo

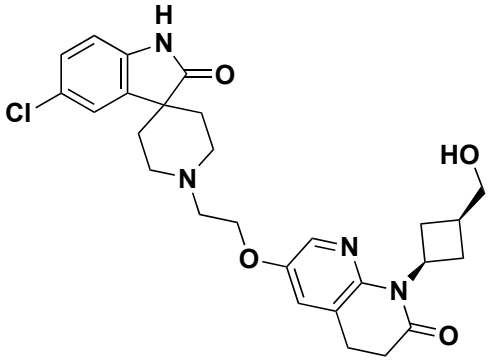
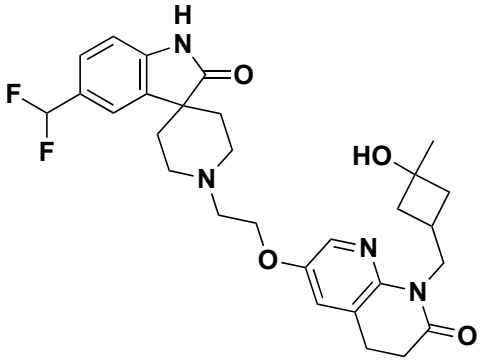
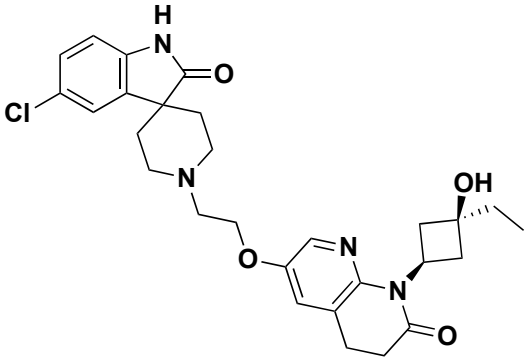
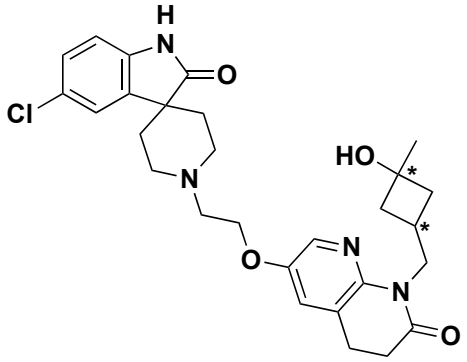
299		5-cloro-1'-(2-{[8-(3-ciclopropil-3-hidroxiciclobutil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
300		5-cloro-1'-(2-{[2-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
301		5-cloro-1'-(2-{[2-(3-hidroxiazetidin-1-il)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
302		5-cloro-1'-(2-{[2-(3-metanosulfonilazetidin-1-il)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

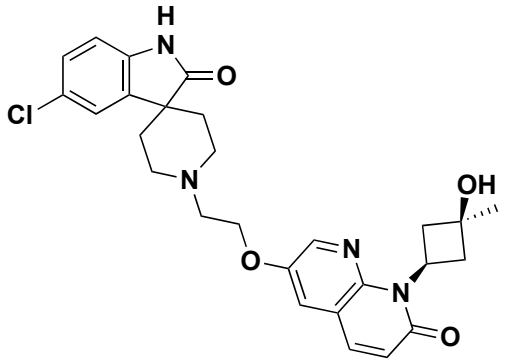
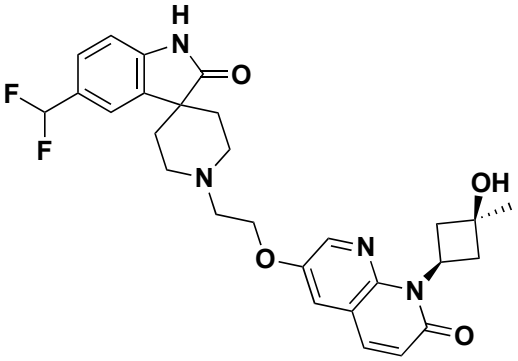
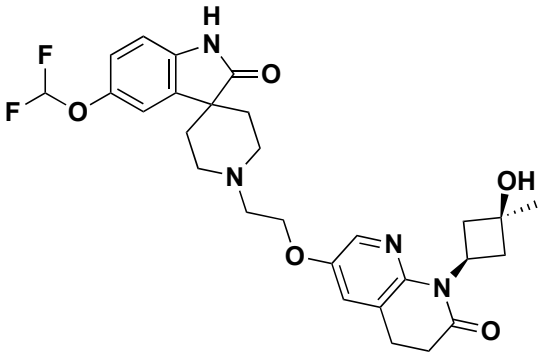
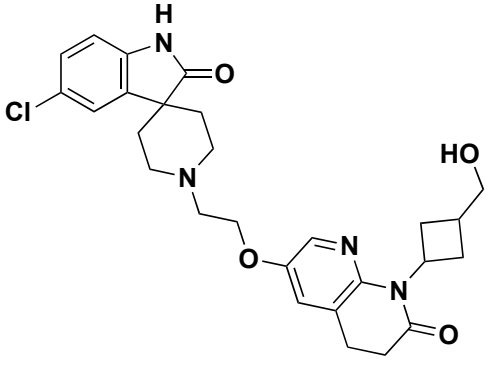
303		5-cloro-1'-(2-{[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
304		6-[5-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)pirimidin-2-il]-2λ⁶-tia-6-azaspiro[3.3]heptano-2,2-diona
305		5-cloro-1'-(2-{[2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
306		5-cloro-1'-(2-{[8-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-1,7-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

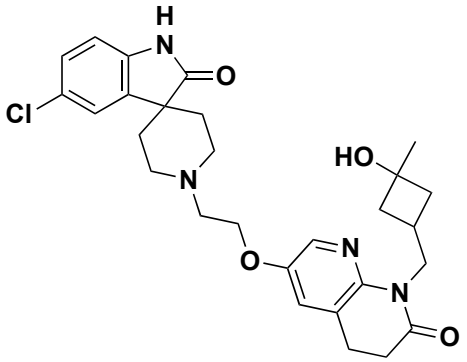
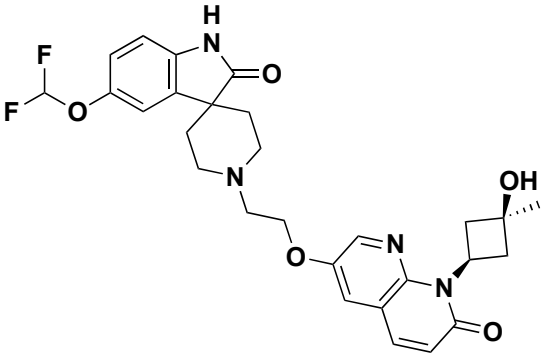
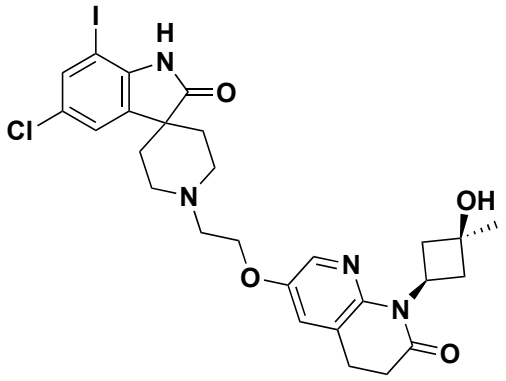
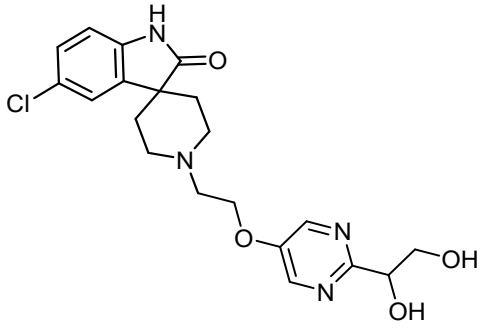
307		5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-*[(trans)*-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
308		5-cloro-1'-(2-{[2-(1-hidroxiciclopropil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
309		5-(difluorometil)-1'-[2-({7-oxo-8-*[(cis)* o *(trans)*-3-(hidroximetil)ciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
310		5-(difluorometil)-1'-[2-({7-oxo-8-*[(trans)* o *(cis)*-3-(hidroximetil)ciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

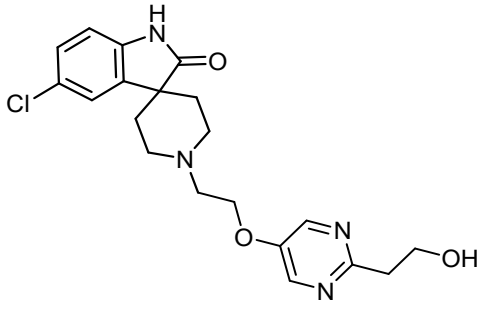
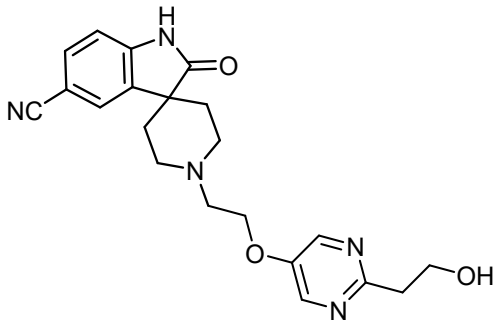
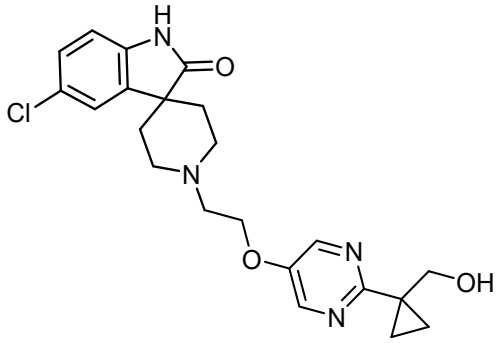
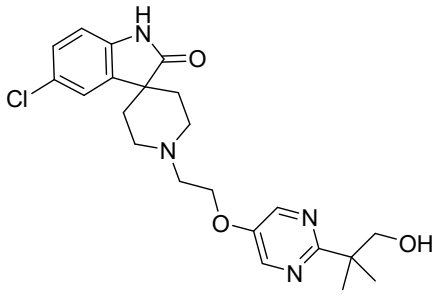
311		5-(difluorometil)-1'-{2-[(7-oxo-8-*{[(cis)* o *(trans)*-3-hidroxi-3-metilciclobutil]metil}-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
312		5-(difluorometil)-1'-{2-[(7-oxo-8-*{[(trans)* o *(cis)*-3-hidroxi-3-metilciclobutil]metil}-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
313		5-cloro-1'-{2-[(7-oxo-8-*{[(cis)* o *(trans)*-3-hidroxi-3-metilciclobutil]metil}-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
314		5-cloro-1'-(2-{[8-(3-hidroxiazetidin-1-il)-1,7-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

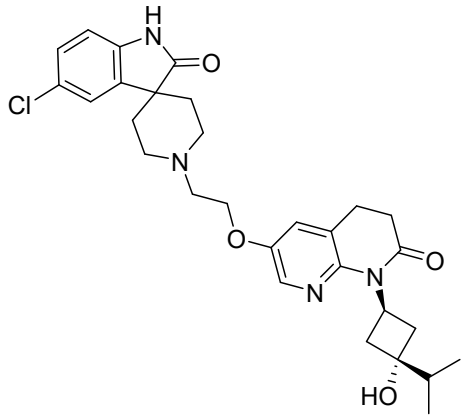
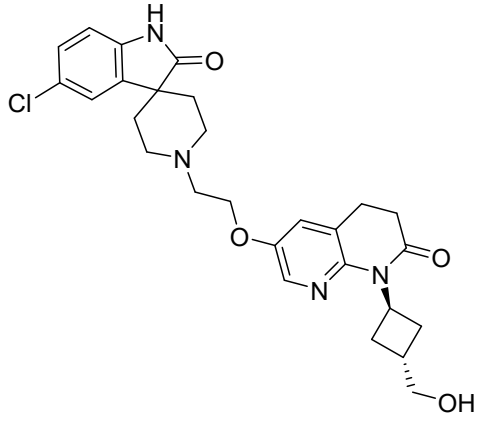
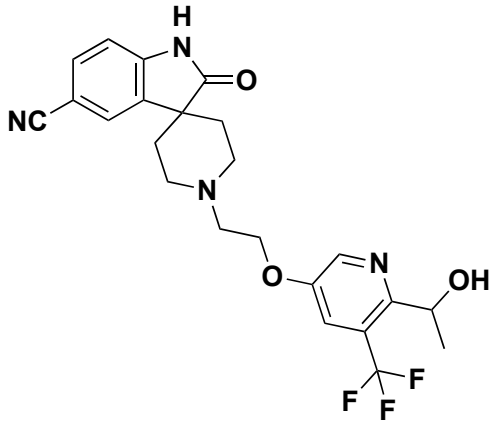
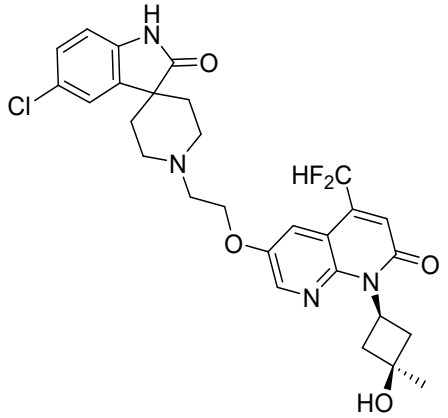
315		5-cloro-1'-(2-{[8-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
316		5-(difluorometil)-1'-[2-({8-[3-(hidroximetil)ciclobutil]-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
317		5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-*[(cis)*-3-hidroxi-3-(propan-2-il)ciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
318		5-cloro-1'-(2-{[8-(3-etil-3-hidroxiciclobutil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

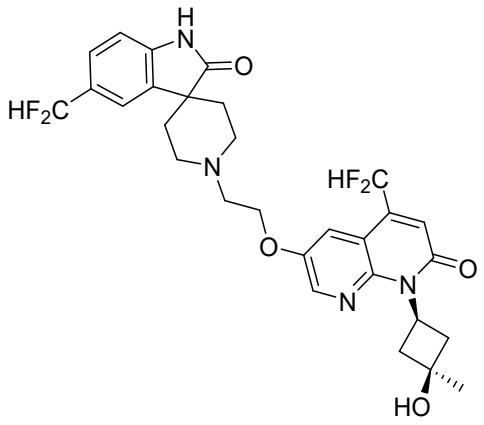
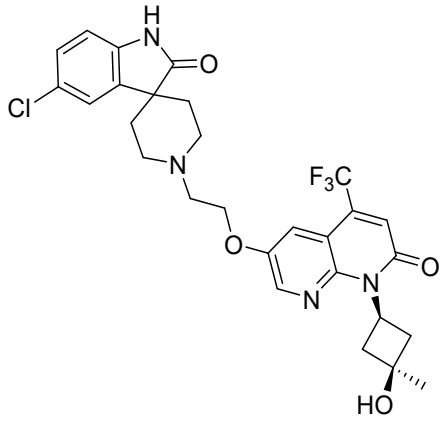
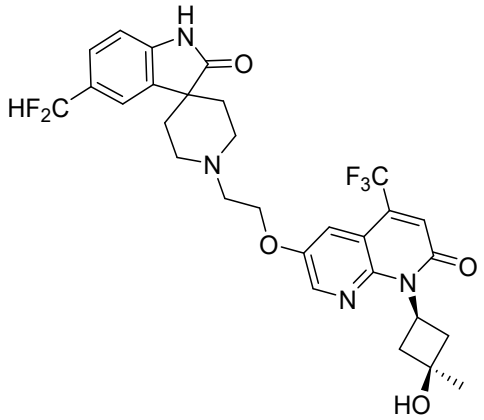
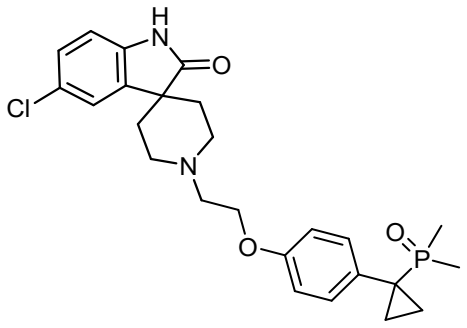
319		5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-*[*(*cis*)-3-(hidroximetil)ciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
320		5-(difluorometil)-1'-[2-({8-[(3-hidroxi-3-metilciclobutil)metil]-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
321		5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-*[(cis)*-3-etil-3-hidroxiciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
322		5-cloro-1'-{2-[(7-oxo-8-{[(*trans)* o (*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]metil}-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

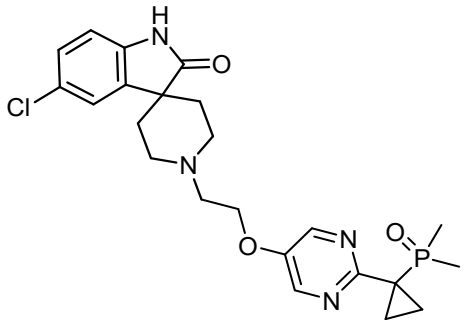
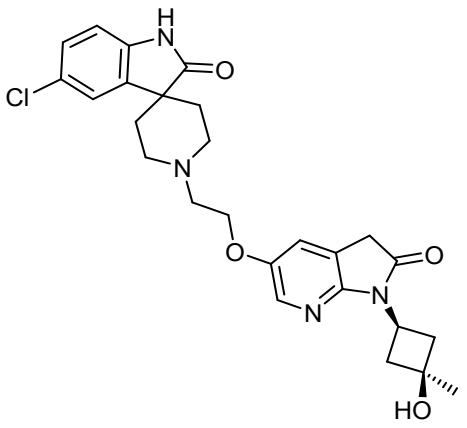
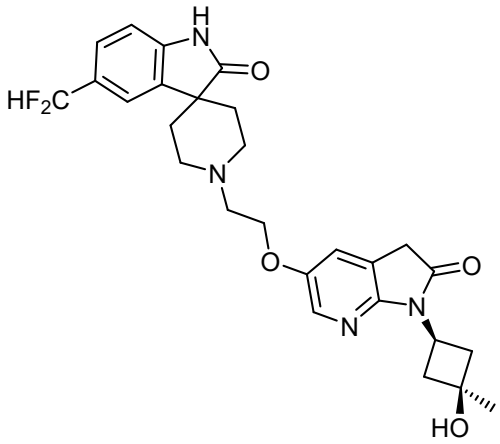
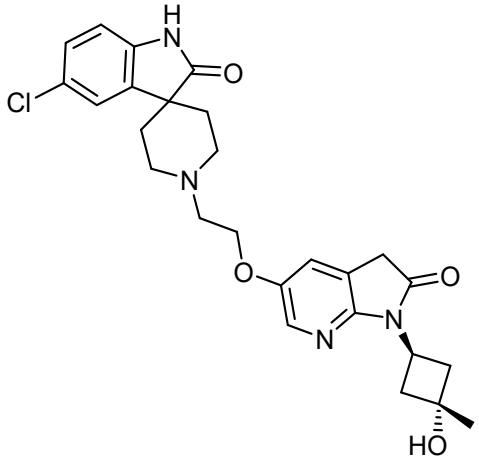
323		5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-*[(cis)*-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
324		5-(difluorometil)-1'-[2-({7-oxo-8-*[(cis)*-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
325		5-(difluorometoxi)-1'-[2-({7-oxo-8-*[(cis)*-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
326		5-cloro-1'-[2-({8-[3-(hidroximetil)ciclobutil]-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

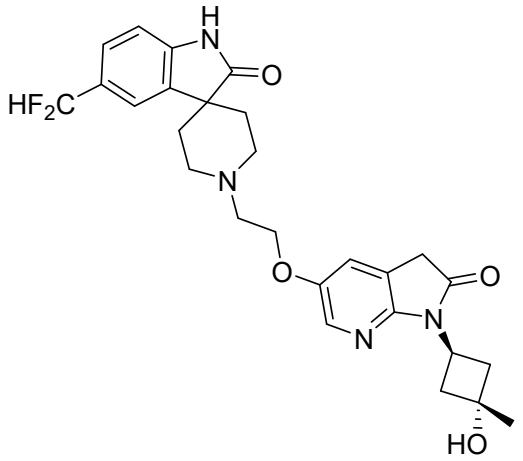
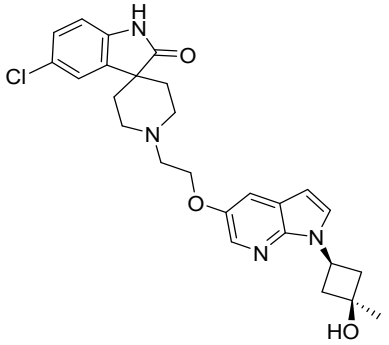
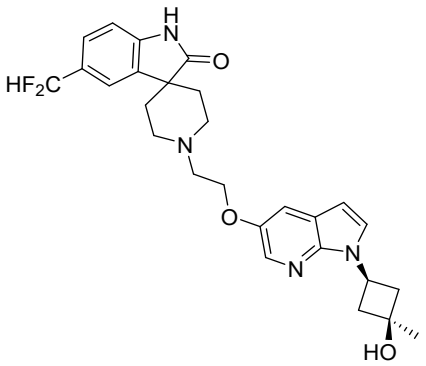
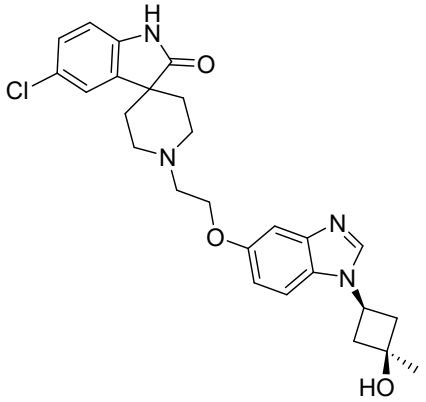
327		5-cloro-1'-[2-({8-[(3-hidroxi-3-metilciclobutil)metil]-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
328		5-(difluorometoxi)-1'-[2-({7-oxo-8-*[(cis)*-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
329		5-cloro-7-yodo-1'-[2-({7-oxo-8-*[(cis)*-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
330		5-cloro-1'-(2-{[2-(1,2-dihidroxietil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

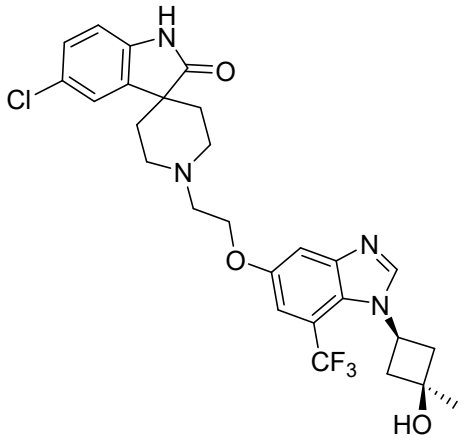
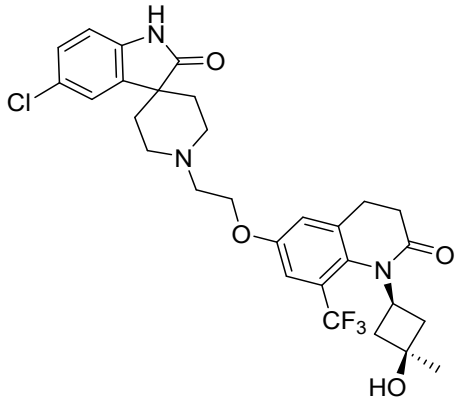
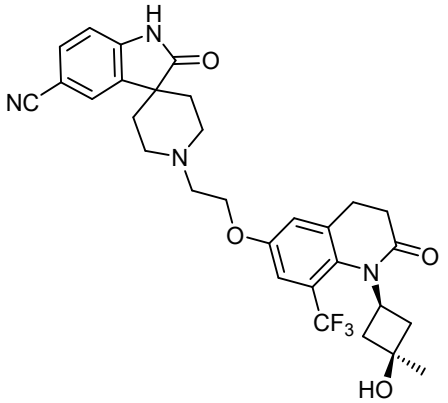
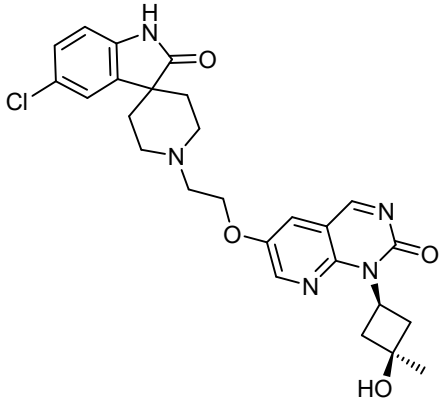
331		5-cloro-1'-(2-{[2-(2-hidroxietil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
332		1'-(2-{[2-(2-hidroxietil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
333		5-cloro-1'-[2-({2-[1-(hidroximetil)ciclopropil]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
334		5-cloro-1'-(2-{[2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

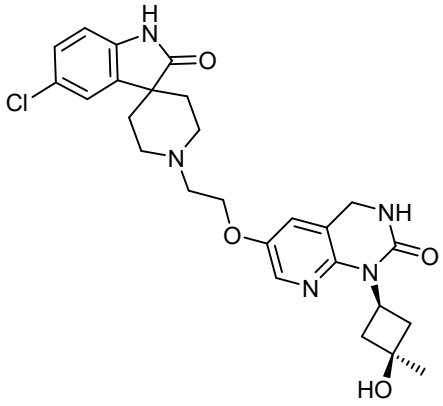
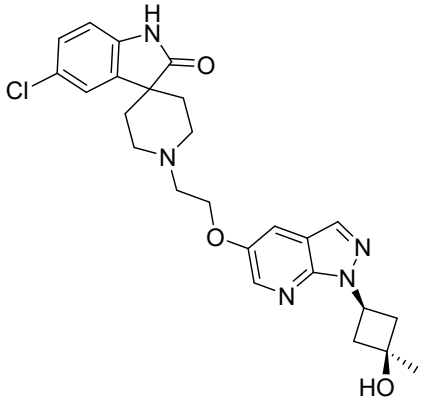
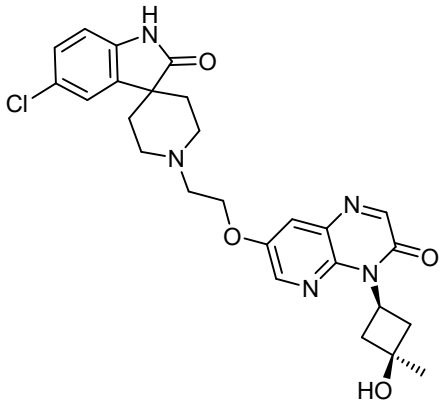
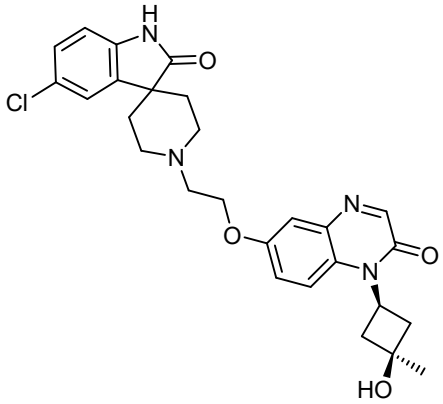
335		5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(*trans*)-3-hidroxi-3-(propan-2-il)ciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftirdin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidrospiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
336		5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(*trans*)-3-(hidroximetil)ciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
338		1'-(2-{[6-(1-hidroxietil)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
339		5-cloro-1'-(2-{[5-(difluorometil)-7-oxo-8-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

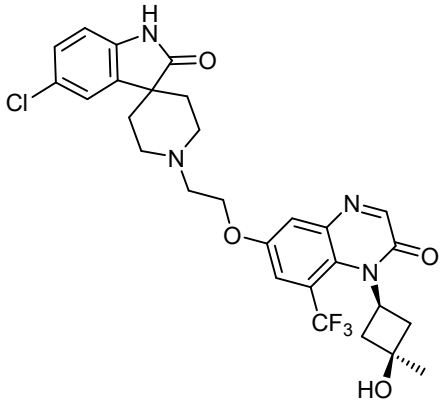
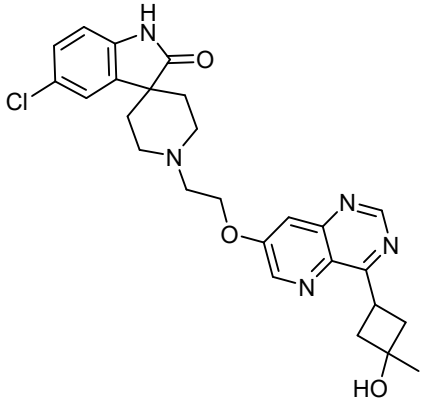
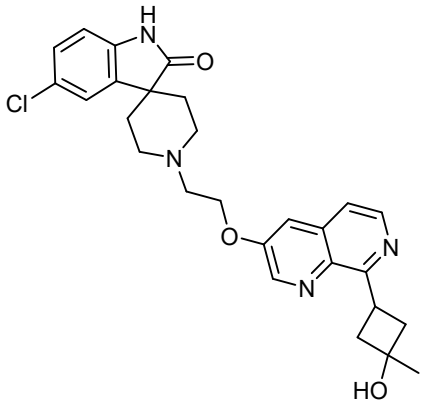
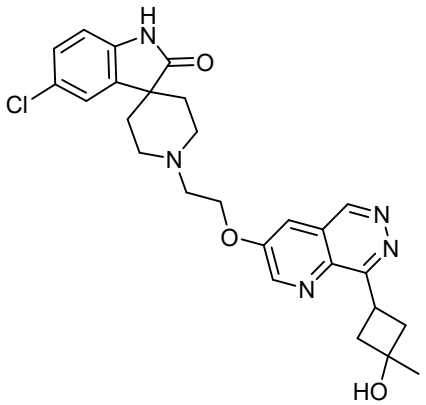
340		5-(difluorometil)-1'-(2-{[5-(difluorometil)-7-oxo-8-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
341		5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
342		5-(difluorometil)-1'-[2-({7-oxo-8-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
343		5-cloro-1'-(2-{4-[1-(dimetilfosforil)ciclopropil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

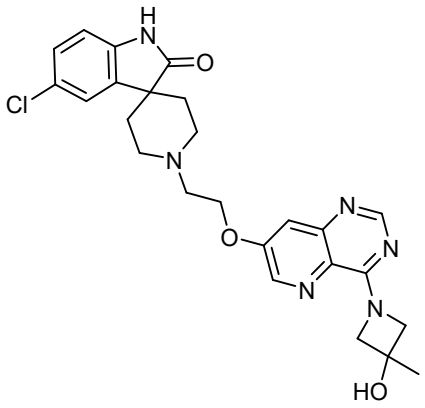
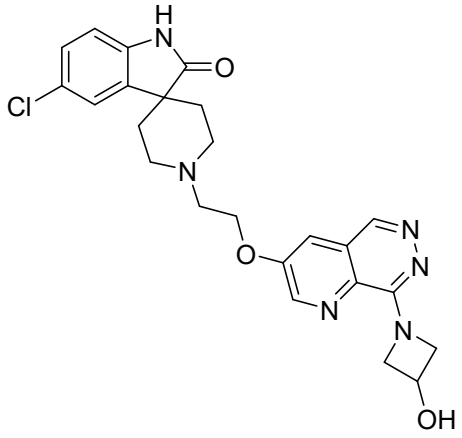
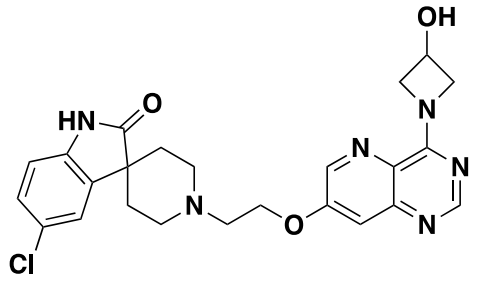
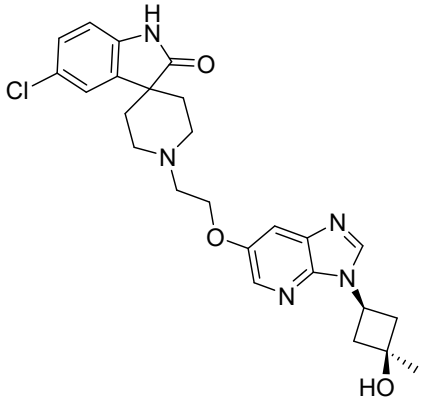
344		5-cloro-1'-[2-({2-[1-(dimetilfosforil)ciclopropil]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
345		5-cloro-1'-[2-({2-oxo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H,2H,3H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
346		5-(difluorometil)-1'-[2-({2-oxo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H,2H,3H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
347		5-cloro-1'-[2-({2-oxo-1-[(*trans*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H,2H,3H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

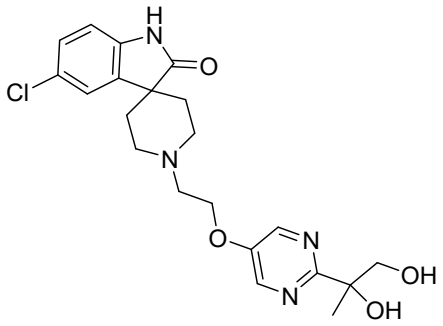
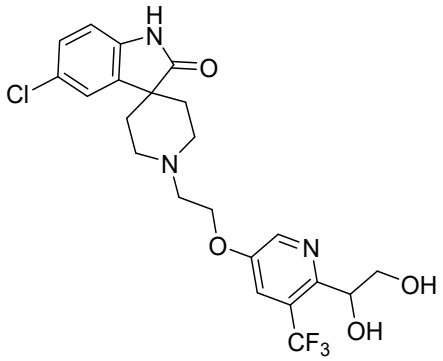
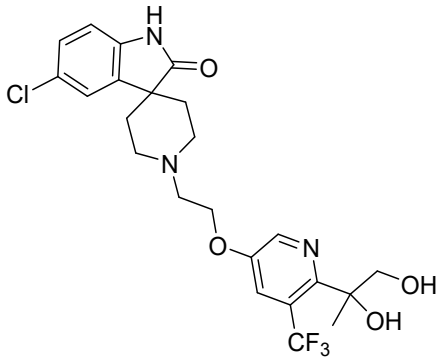
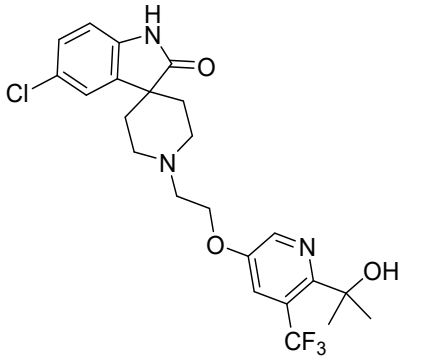
348		5-(difluorometil)-1'-[2-({2-oxo-1-[(*trans*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H,2H,3H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
349		5-cloro-1'-[2-({1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
350		5-(difluorometil)-1'-[2-({1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
351		5-cloro-1'-[2-({1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

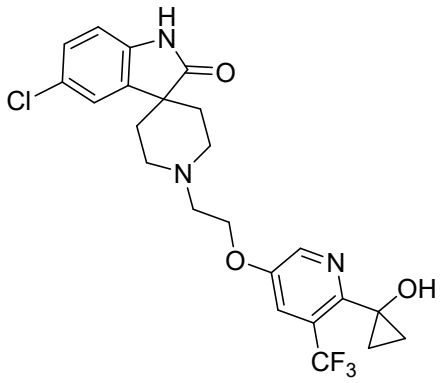
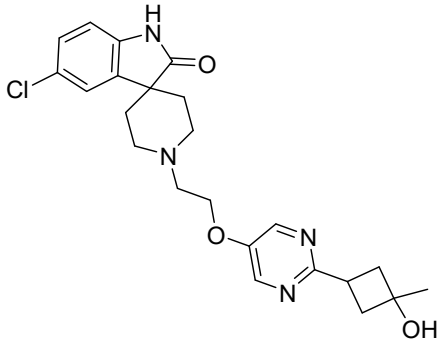
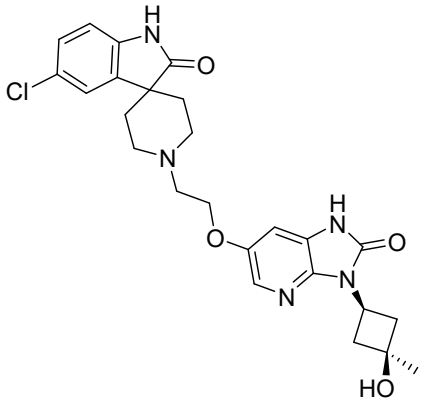
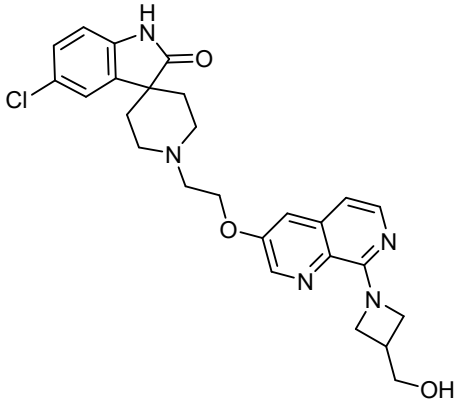
352		5-cloro-1'-[2-({1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
353		5-cloro-1'-[2-({2-oxo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-8-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
354		2-oxo-1'-[2-({2-oxo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-8-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
355		5-cloro-1'-[2-({2-oxo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H,2H-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

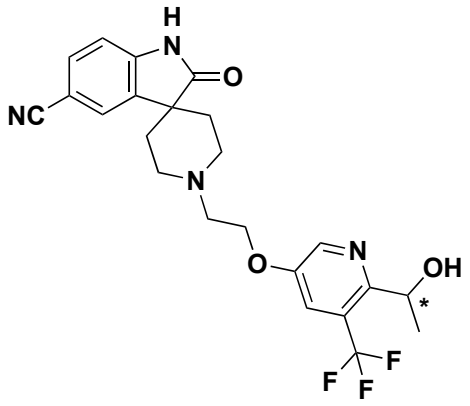
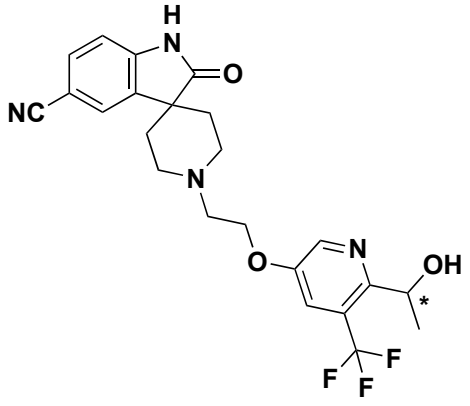
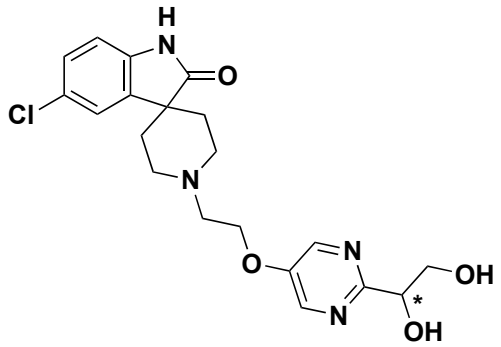
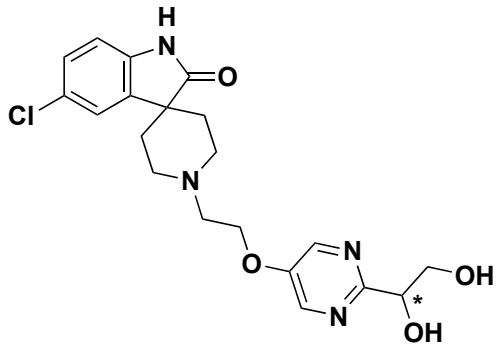
356		5-cloro-1'-[2-({2-oxo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H,2H,3H,4H-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
357		5-cloro-1'-[2-({1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
358		5-cloro-1'-[2-({3-oxo-4-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-3H,4H-pirido[2,3-b]pirazin-7-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
359		5-cloro-1'-[2-({2-oxo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1,2-dihidroquinoxalin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

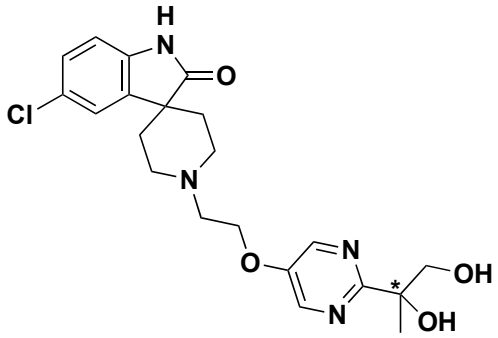
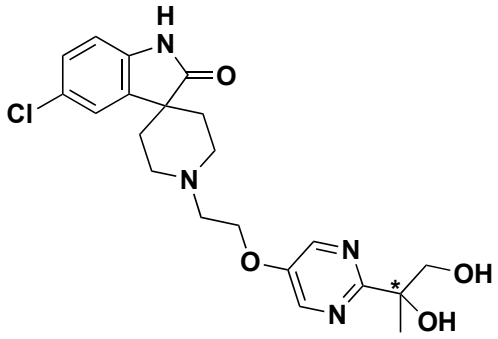
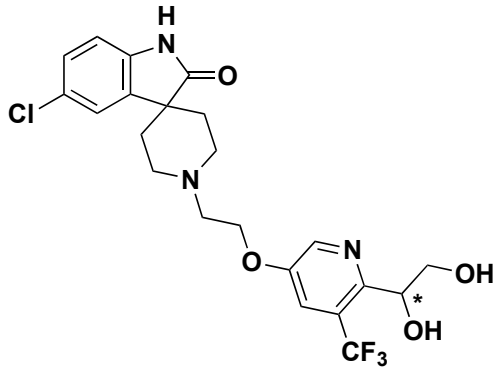
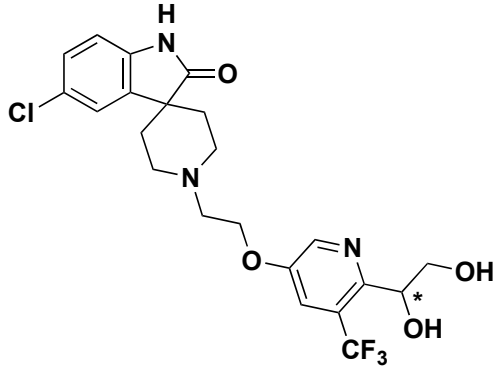
360		5-cloro-1'-[2-({2-oxo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-8-(trifluorometil)-1,2-dihidroquinoxalin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
361		5-cloro-1'-(2-{[4-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)piridо[3,2-d]pirimidin-7-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
362		5-cloro-1'-(2-{[8-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1,7-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
363		5-cloro-1'-(2-{[8-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)piridо[2,3-d]piridazin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

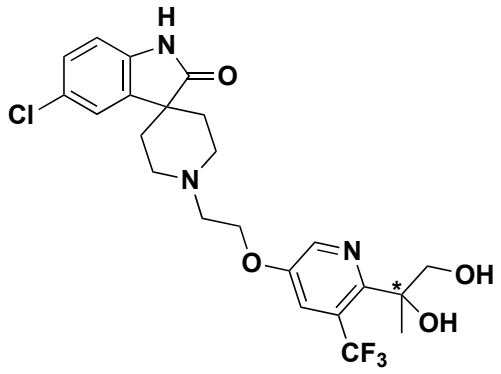
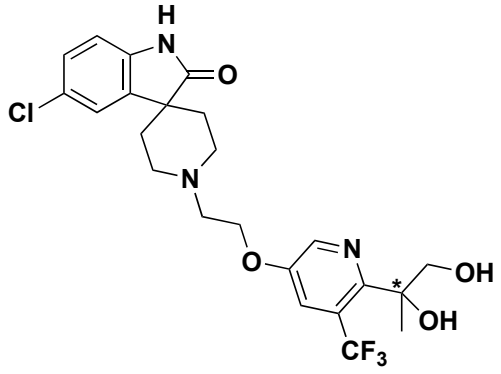
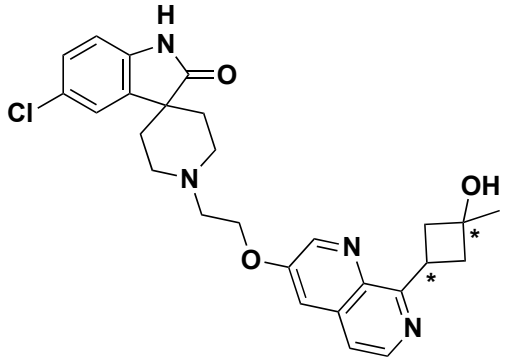
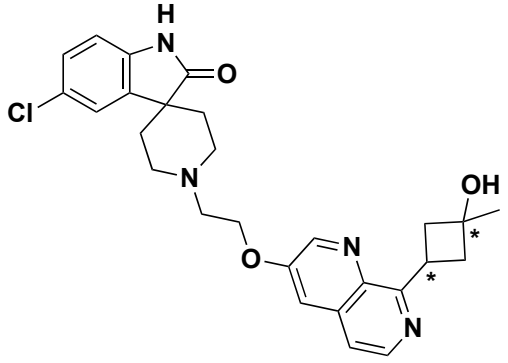
364		5-cloro-1'-(2-{[4-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)pirido[3,2-d]pirimidin-7-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
365		5-cloro-1'-(2-{[8-(3-hidroxiazetidin-1-il)pirido[2,3-d]piridazin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
366		5-cloro-1'-(2-{[4-(3-hidroxiazetidin-1-il)pirido[3,2-d]pirimidin-7-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
367		5-cloro-1'-[2-({3-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

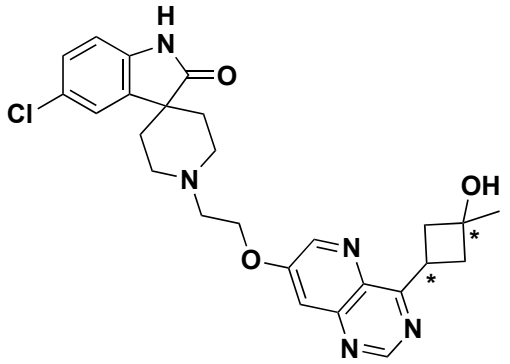
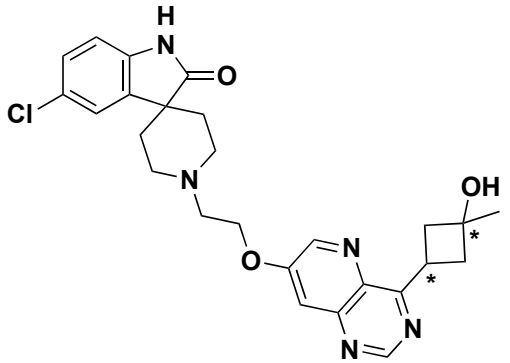
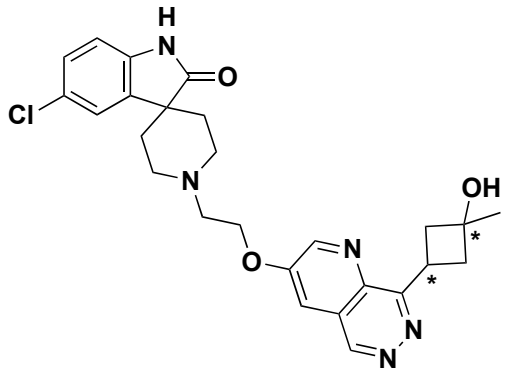
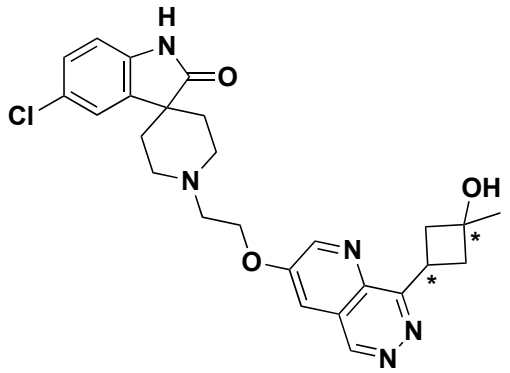
368		5-cloro-1'-(2-{[2-(1,2-dihidroxipropan-2-il)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
369		5-cloro-1'-(2-((6-(1,2-dihidroxietil)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)etil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona
370		5-cloro-1'-(2-{[6-(1,2-dihidroxipropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
371		5-cloro-1'-(2-{[6-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

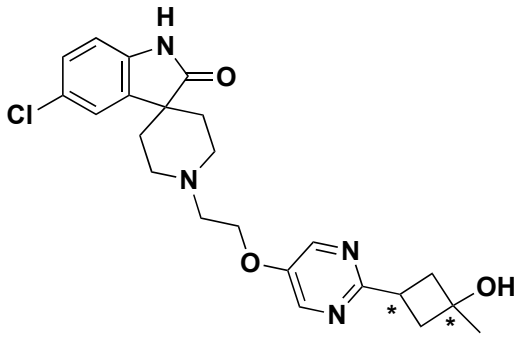
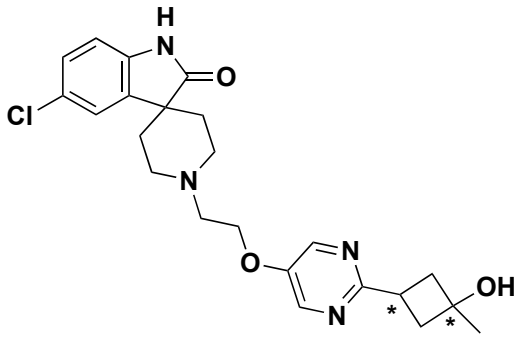
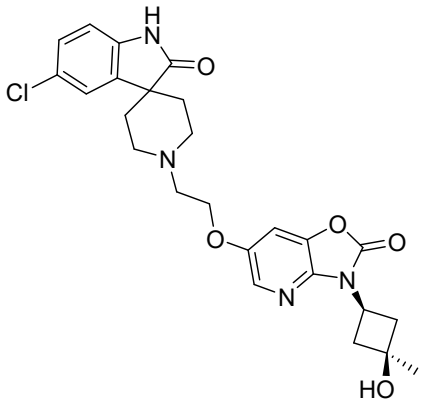
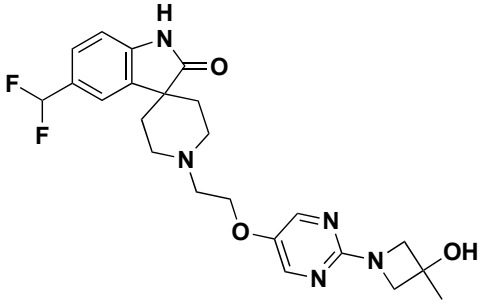
372		5-cloro-1'-(2-{[6-(1-hidroxiciclopropil)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
373		5-cloro-1'-(2-{[2-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
374		5-cloro-1'-[2-({2-oxo-3-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H,2H,3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
375		5-cloro-1'-[2-({8-[3-(hidroximetil)azetidin-1-il]-1,7-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol- 3,4'-piperidin]-2-ona

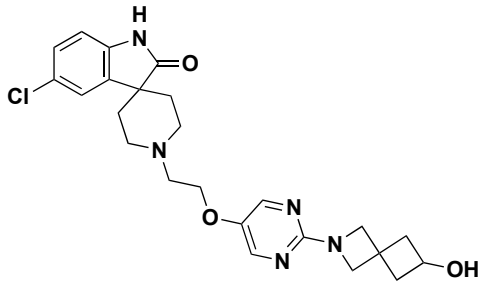
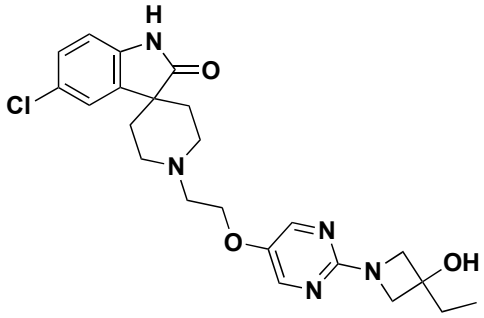
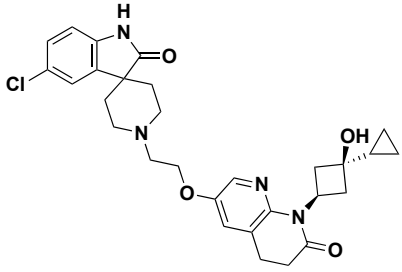
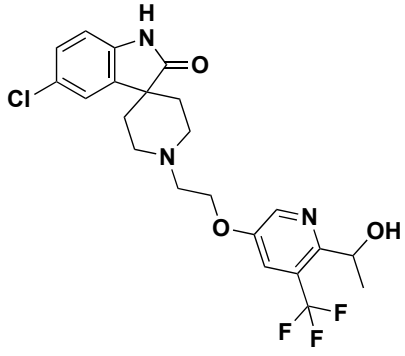
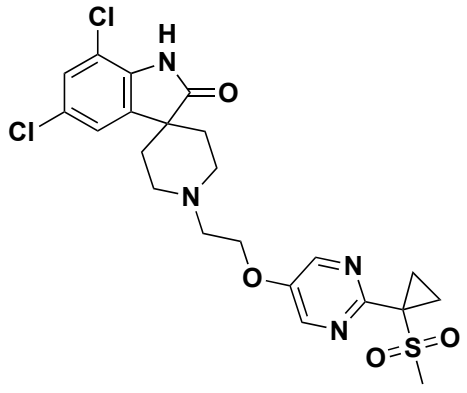
376		1'-[2-({6-[(1*S*) o (1*R*) -1-hidroxietil]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}oxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
377		1'-[2-({6-[(1*R*) o (1*S*) -1-hidroxietil]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}oxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
378		5-cloro-1'-[2-({2-[(1*S*) o (1*R*)-1,2-dihidroxietil]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
379		5-cloro-1'-[2-({2-[(1*R*) o (1*S*)-1,2-dihidroxietil]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

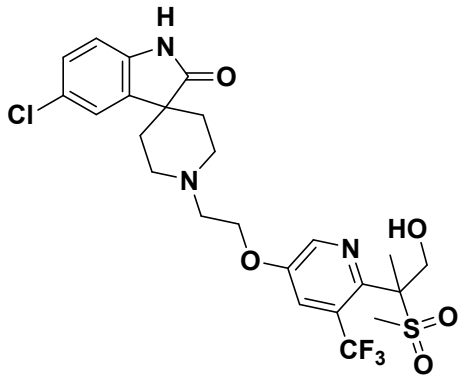
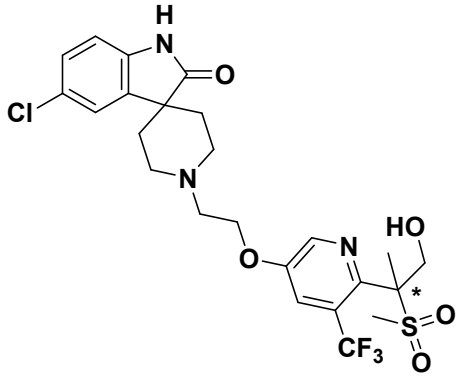
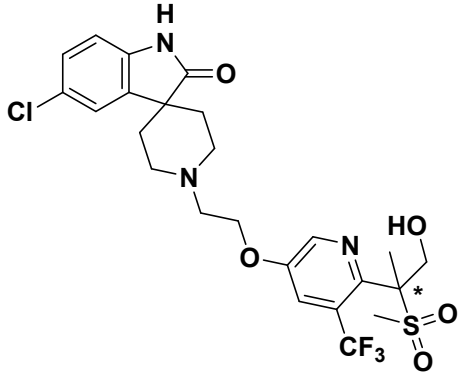
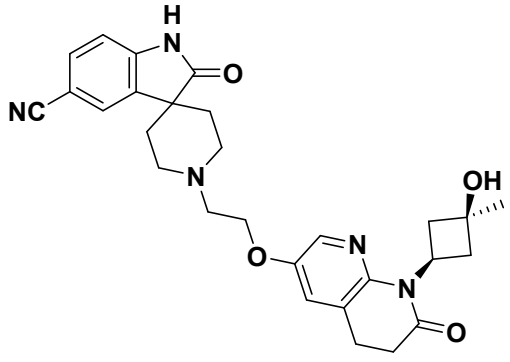
380		5-cloro-1'-[2-({2-[(2*S*) o (2*R*)-1,2-dihidroxipropan-2-il]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1,2- dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina]-2-ona
381		5-cloro-1'-[2-({2-[(2*R*) o (2*S*)-1,2-dihidroxipropan-2-il]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
382		5-cloro-1'-[2-({6-[(1*S*) o (1*R*)-1,2-dihidroxietil]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
383		5-cloro-1'-[2-({6-[(1*R*) o (1*S*)-1,2-dihidroxietil]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

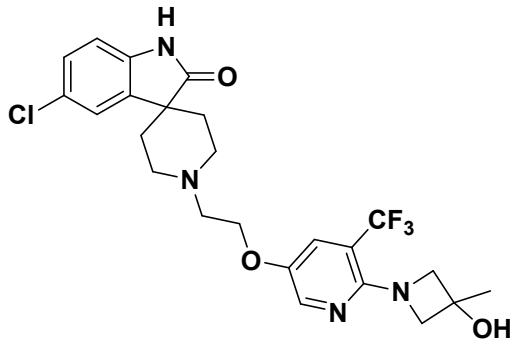
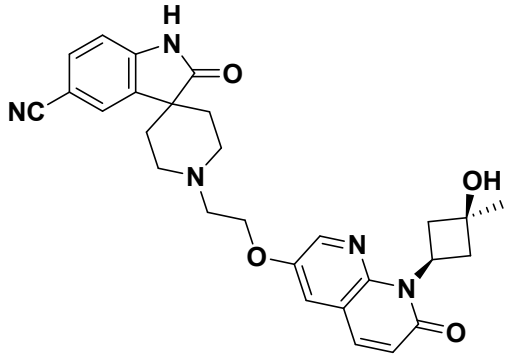
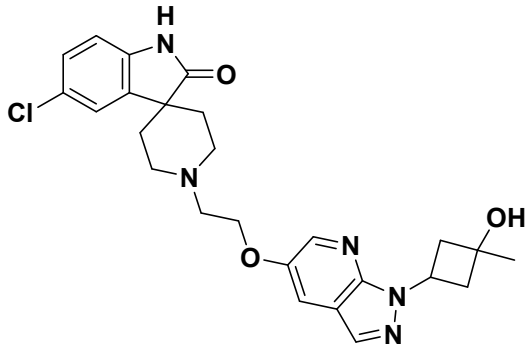
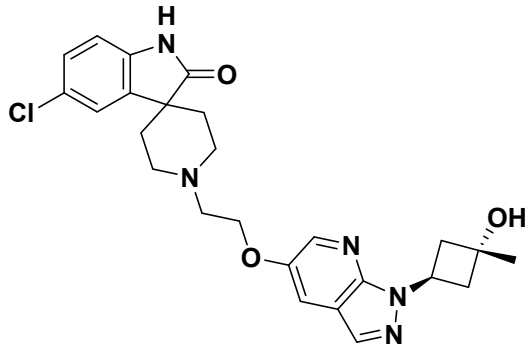
384		5-cloro-1'-[2-({6-[(2*S*) o (2*R*)-1,2-dihidroxipropan-2-il]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
385		5-cloro-1'-[2-({6-[(2*R*) o (2*S*)-1,2-dihidroxipropan-2-il]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
386		5-cloro-1'-[2-({8-[(*cis*) o (*trans*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1,7-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina]-2-ona
387		5-cloro-1'-[2-({8-[(*trans*) o (*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1,7-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina]-2-ona

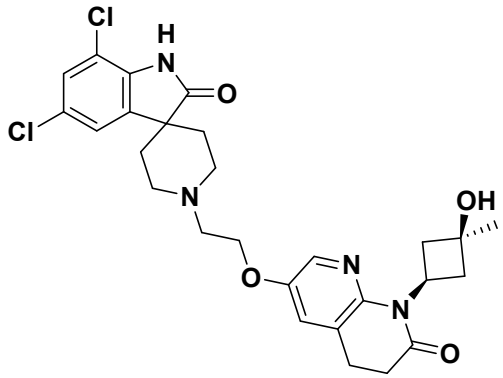
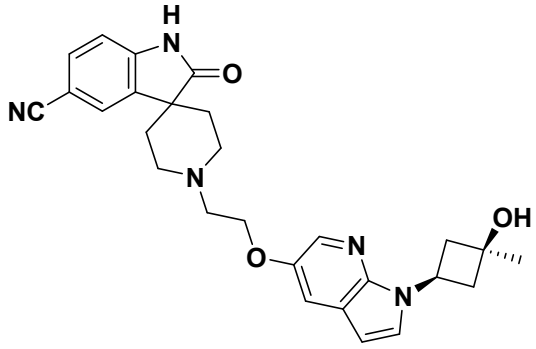
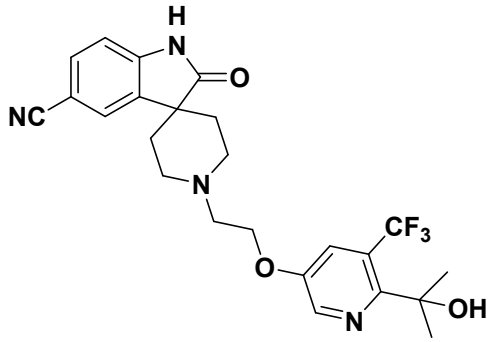
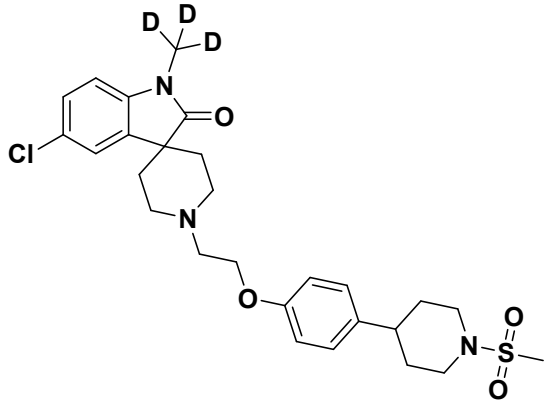
388		5-cloro-1'-[2-({4-[(*cis*) o (*trans*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]pirido[3,2-d]pirimidin-7-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
389		5-cloro-1'-[2-({4-[(*trans*) o (*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]pirido[3,2-d]pirimidin-7-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
390		5-cloro-1'-[2-({8-[(*cis*) o (*trans*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]pirido[2,3-d]piridazin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
391		5-cloro-1'-[2-({8-[(*trans*) o *(cis)*-3-hidroxi-3-metilciclobutil]pirido[2,3-d]piridazin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

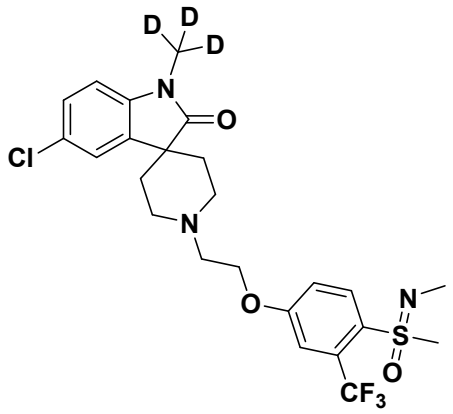
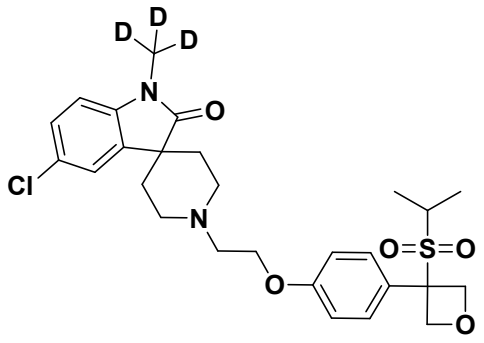
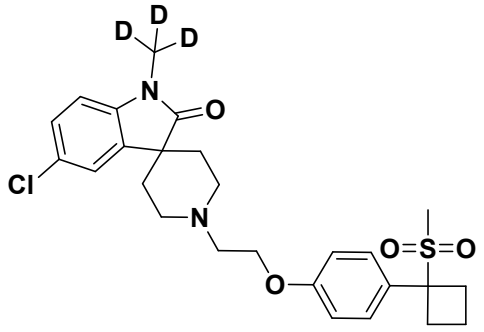
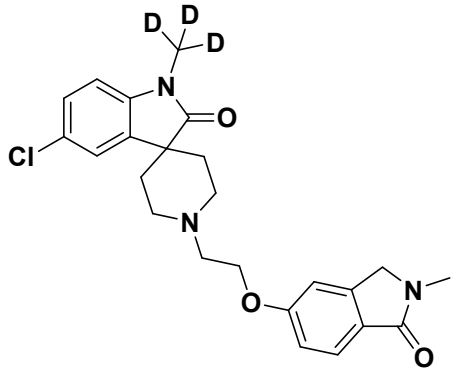
392		5-cloro-1'-[2-({2-[(*cis*) o (*trans*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
393		5-cloro-1'-[2-({2-[(*trans*) o (*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
394		5-cloro-1'-[2-({2-oxo-3-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-2H,3H-[1,3]oxazolo[4,5-b]piridin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
395		5-(difluorometil)-1'-(2-{[2-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

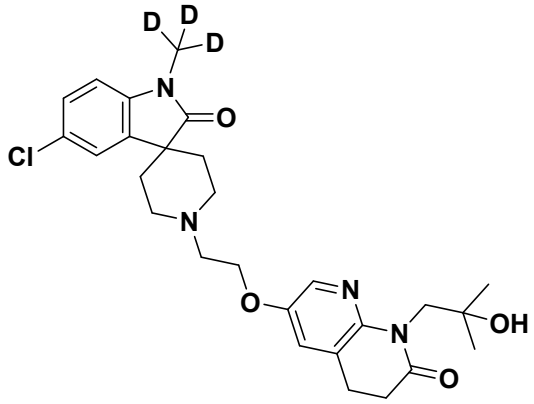
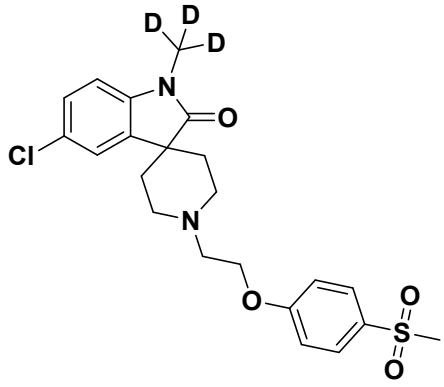
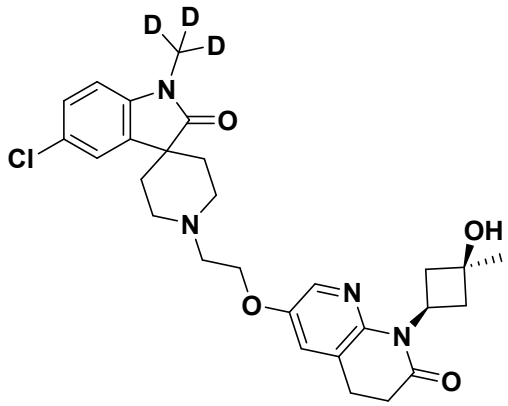
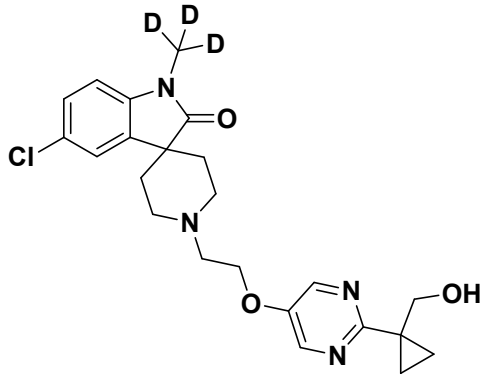
396		5-cloro-1'-{2-[(2-{6-hidroxi-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il}pirimidin-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
397		5-cloro-1'-(2-{[2-(3-etil-3-hidroxiazetidin-1-il)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
398		5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(*cis*)-3-ciclopropil-3-hidroxiciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
399		5-cloro-1'-(2-{[6-(1-hidroxietil)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
400		5,7-dicloro-1'-(2-{[2-(1-metanosulfonilciclopropil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

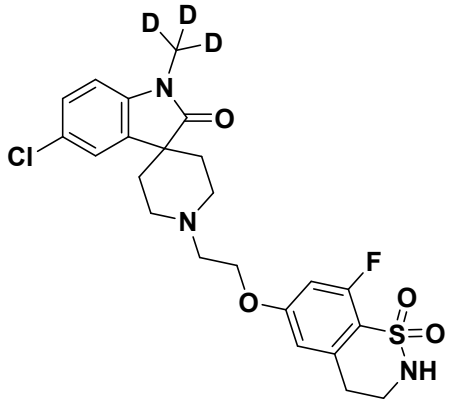
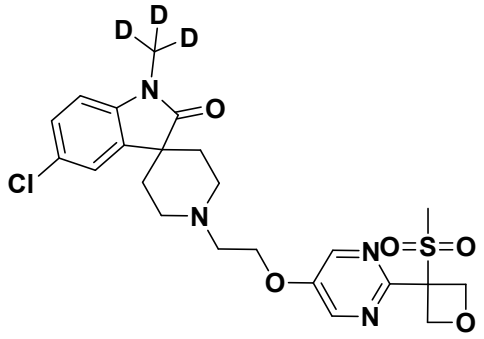
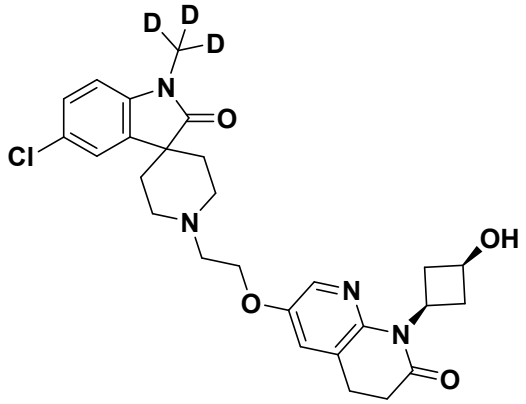
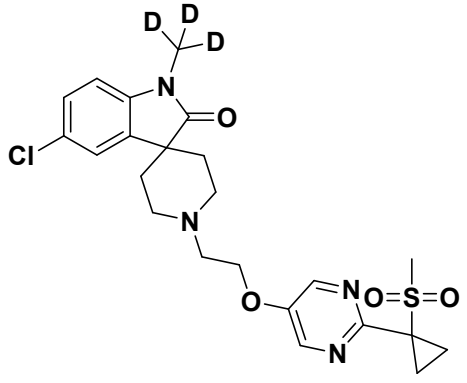
401		5-cloro-1'-(2-{[6-(1-hidroxi-2-metanosulfonilpropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
402		5-cloro-1'-[2-({6-[(2*S* o 2*R*)-1-hidroxi-2-metanosulfonilpropan-2-il]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
403		5-cloro-1'-[2-({6-[(2*R* o 2*S*)-1-hidroxi-2-metanosulfonilpropan-2-il]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
404		2-oxo-1'-[2-({7-oxo-8-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3- il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo

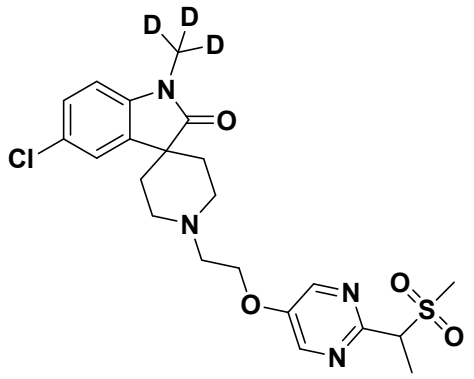
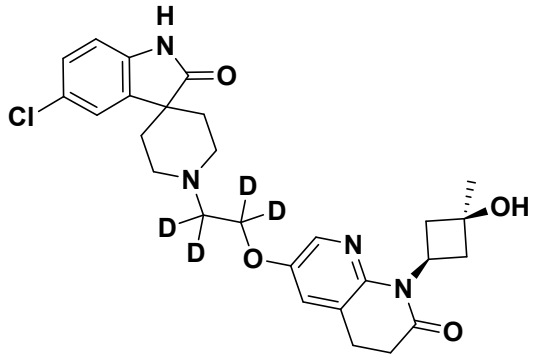
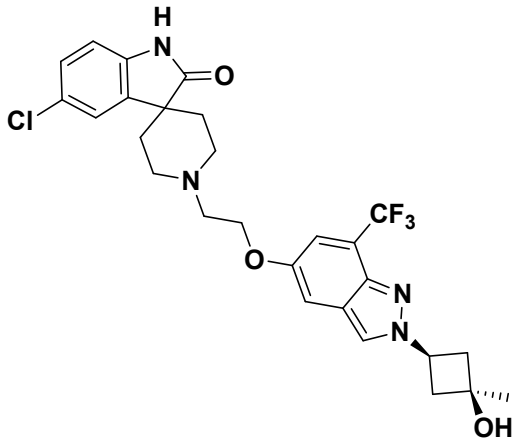
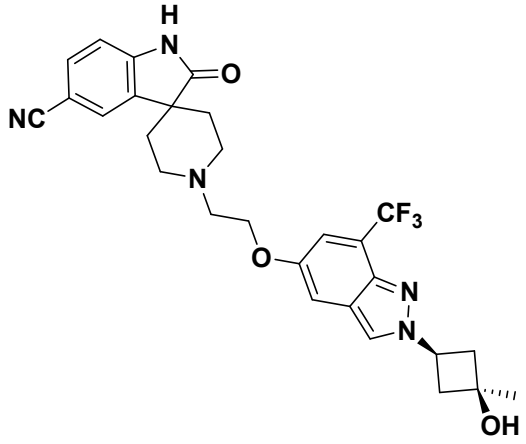
405		5-cloro-1'-(2-{[6-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
406		2-oxo-1'-[2-({7-oxo-8-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina]-5-carbonitrilo
407		5-cloro-1'-(2-{[1-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
408		5-cloro-1'-[2-({1-[(*trans*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

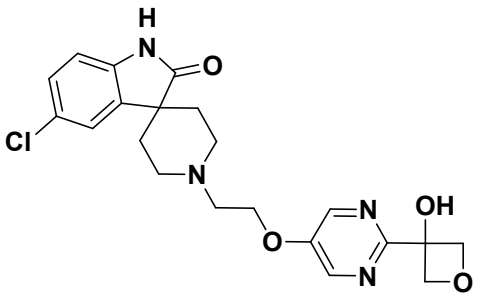
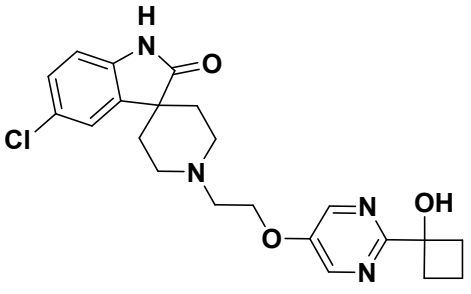
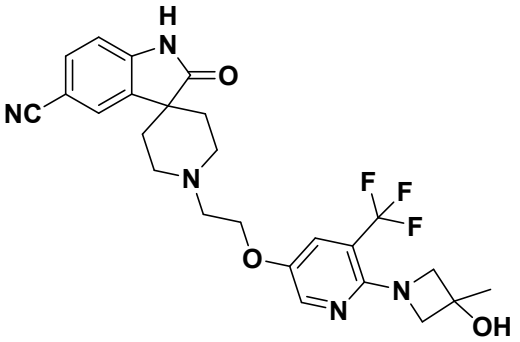
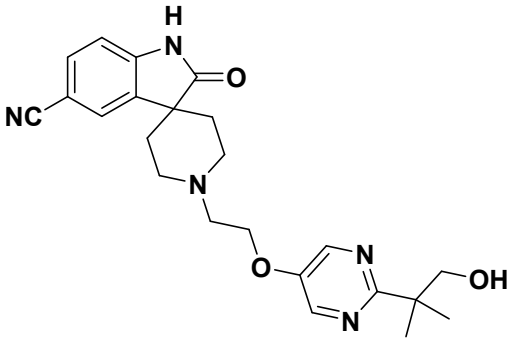
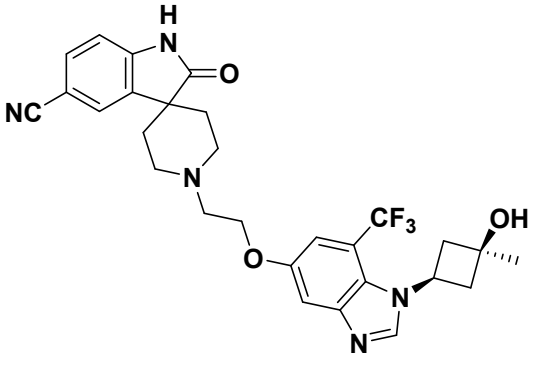
409		5,7-dicloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
410		2-oxo-1'-[2-({1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
411		1'-(2-{[6-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
412		5-cloro-1'-{2-[4-(1-metanosulfonilpiperidin-4-il)fenoxi]etil}-1-($^{2}H_{3}$)metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

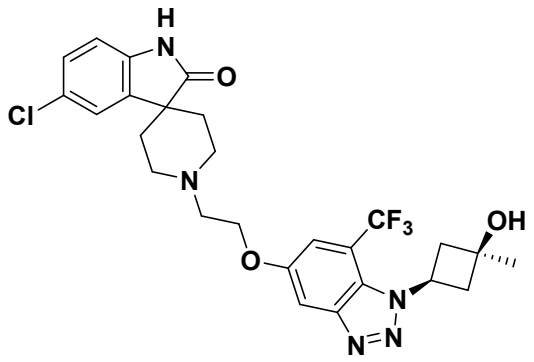
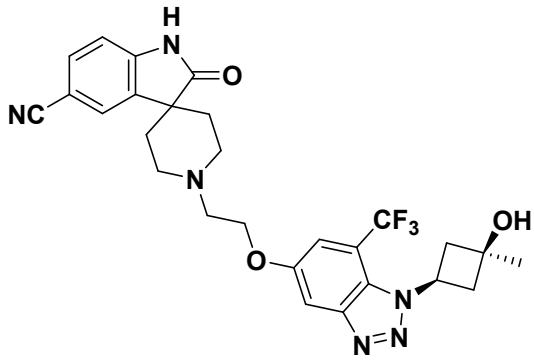
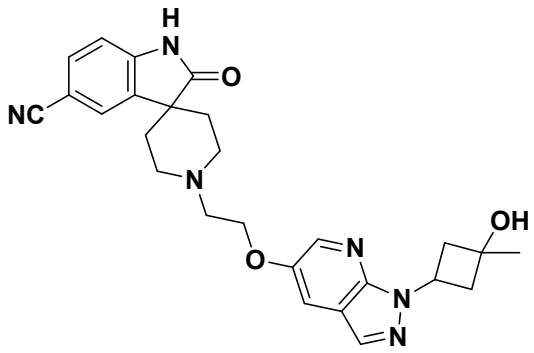
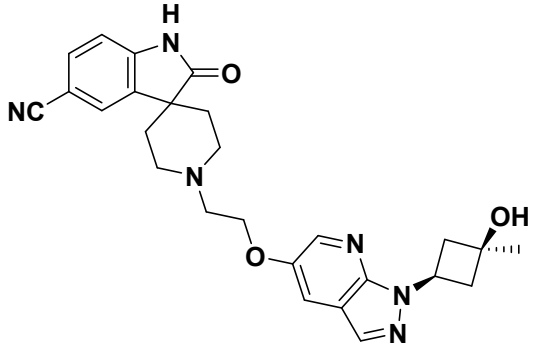
413		5-cloro-1-($^{2}H_3$)metil-1'-(2-{4-[metil(metilimino)oxo-λ⁶-sulfanil]-3-(trifluorometil)fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol- 3,4'-piperidin]-2-ona
414		5-cloro-1-($^{2}H_3$)metil-1'-(2-{4-[3-(propan-2-sulfonil)oxetan-3-il]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
415		5-cloro-1'-{2-[4-(1-metanosulfonilciclobutil)fenoxi]etil}-1-($^{2}H_3$)metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
416		5-cloro-1-($^{2}H_3$)metil-1'-{2-[(2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

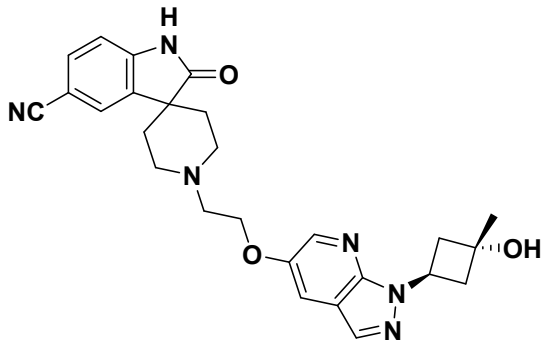
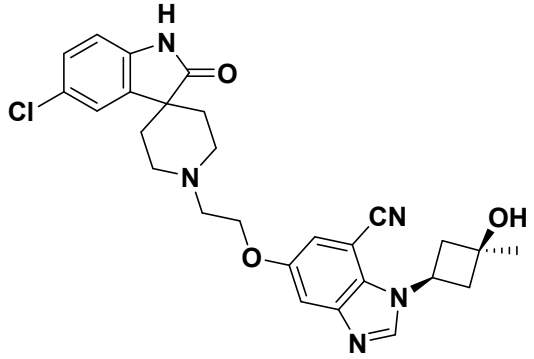
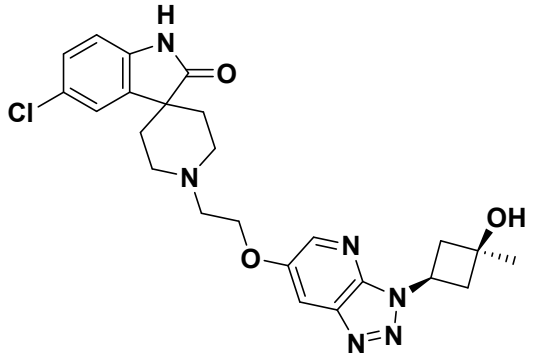
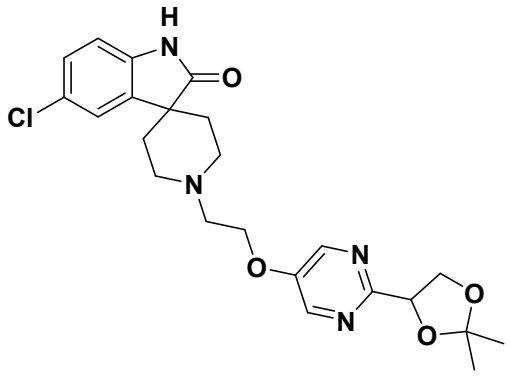
417		5-cloro-1'-(2-{[8-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1-($^{2}H_{3}$)metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
418		5-cloro-1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1-($^{2}H_{3}$)metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
419		5-cloro-1-($^{2}H_{3}$)metil-1'-[2-({7-oxo-8-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
420		5-cloro-1'-[2-({2-[1-(hidroximetil)ciclopropil]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1-($^{2}H_{3}$)metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

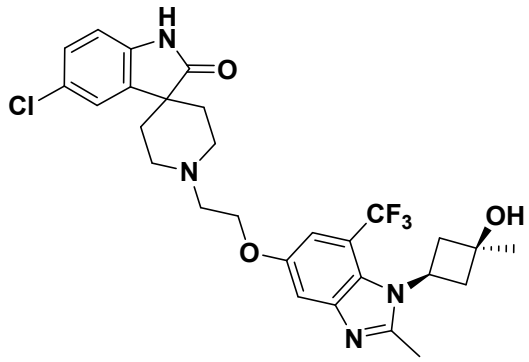
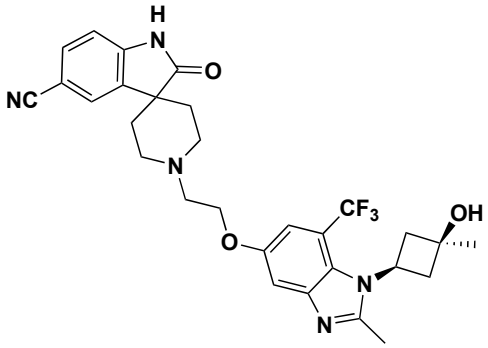
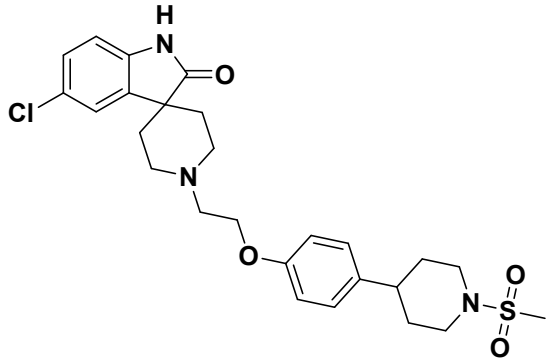
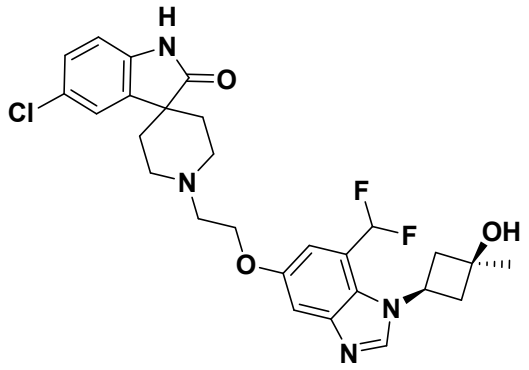
421		6-{2-[5-cloro-1-($^2H_3$)metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il]etoxi}-8-fluoro-3,4-dihidro-2H-1λ⁶,2-benzotiazin-1,1-diona
422		5-cloro-1'-(2-{[2-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1-($^2H_3$)metil-1,2-dihidreospiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
423		5-cloro-1-($^2H_3$)metil-1'-[2-({7-oxo-8-[(*cis*)-3-hidroxiciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
424		5-cloro-1'-(2-{[2-(1-metanosulfonilciclopropil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1-($^2H_3$)metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

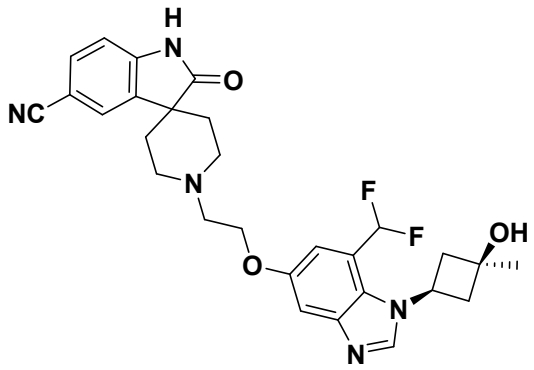
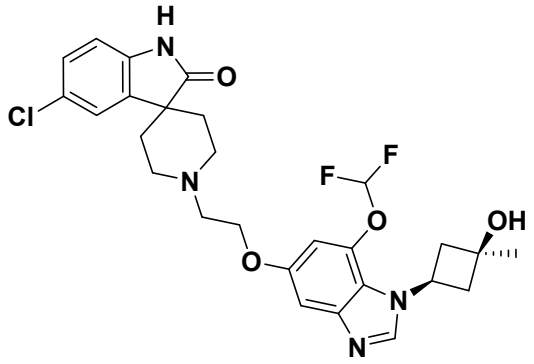
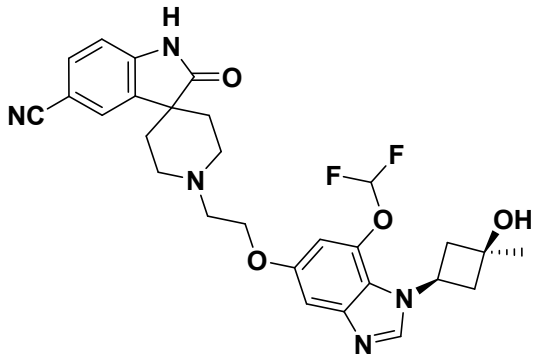
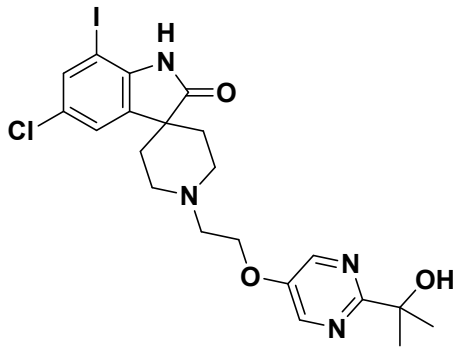
425		5-cloro-1'-(2-{[2-(1-metanosulfoniletil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1-($^{2}H_{3}$)metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
426		5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)(1,1,2,2-$^{2}H_{4}$)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
427		5-cloro-1'-[2-({2-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-2H-indazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
428		2-oxo-1'-[2-({2-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-2H-indazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo

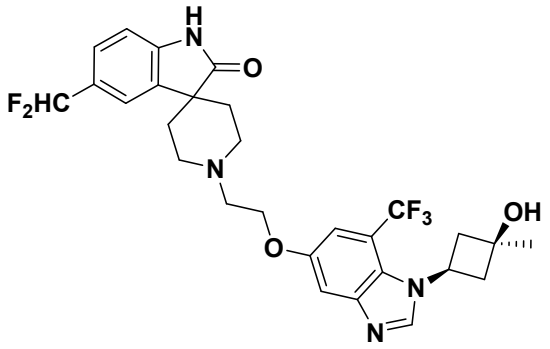
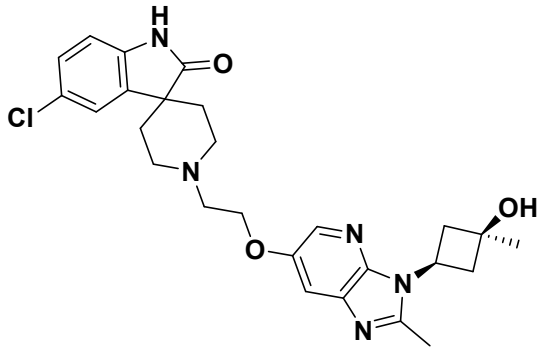
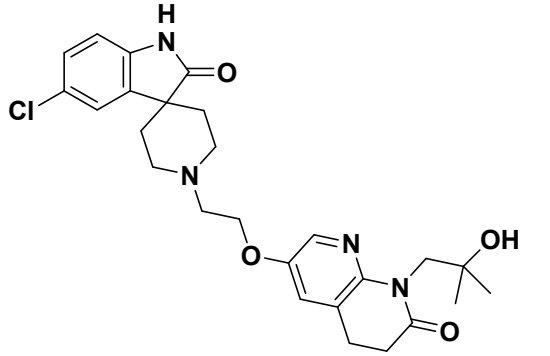
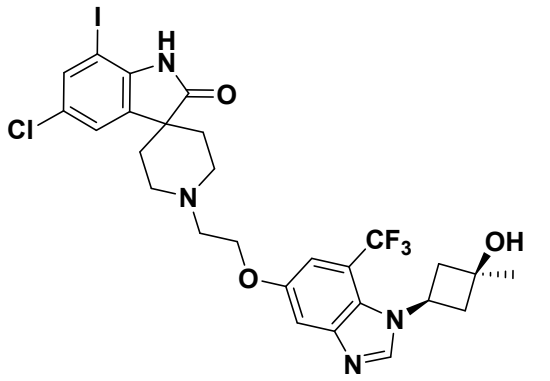
429		5-cloro-1'-(2-{[2-(3-hidroxioxetan-3-il)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
430		5-cloro-1'-(2-{[2-(1-hidroxiciclobutil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
431		1'-(2-{[6-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
432		1'-(2-{[2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)pirimidin-5-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
433		2-oxo-1'-[2-({1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo

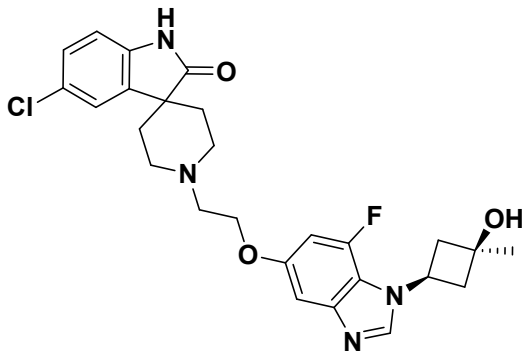
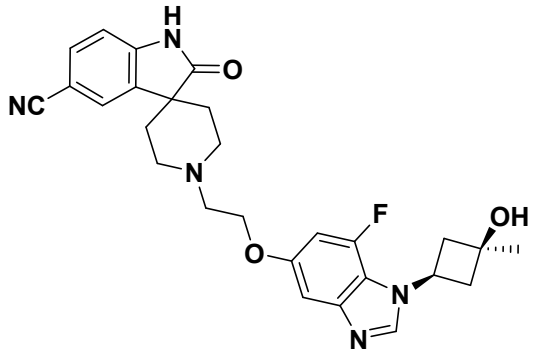
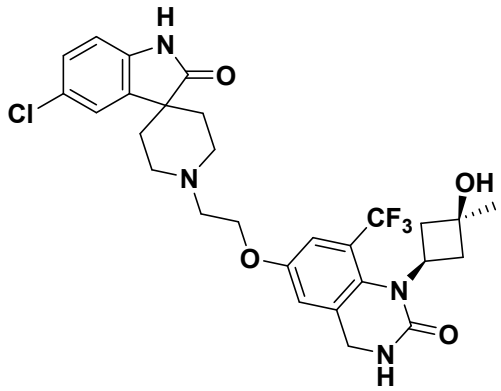
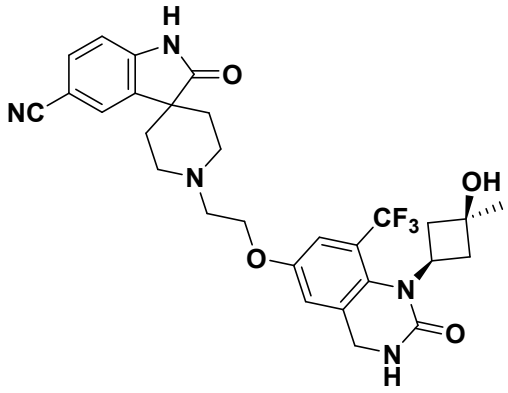
434		5-cloro-1'-[2-({1-*[(cis)*-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
435		2-oxo-1'-[2-({1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
436		1'-(2-{[1-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
437		2-oxo-1'-[2-({1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo

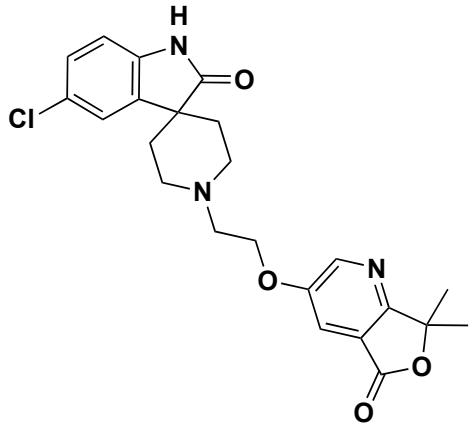
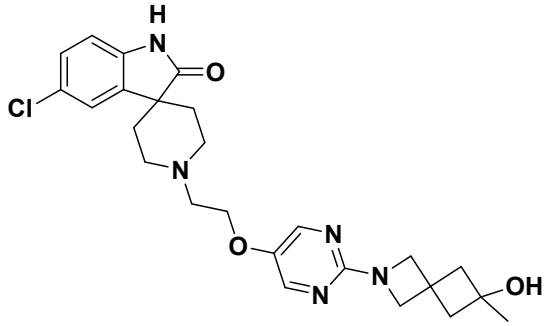
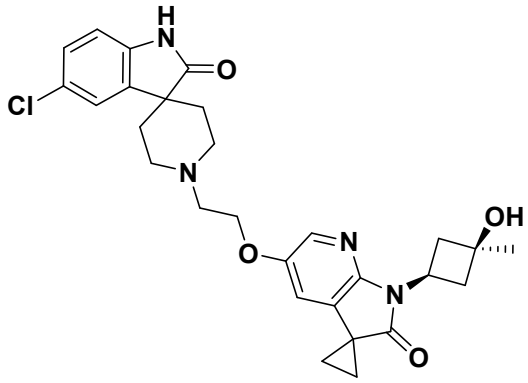
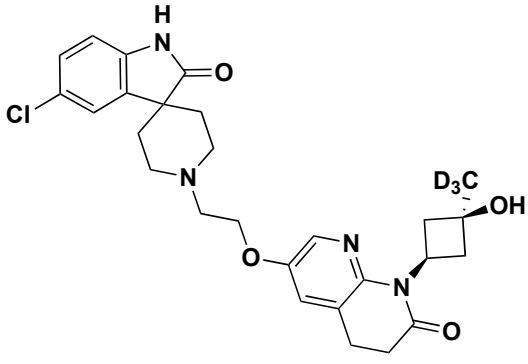
438		1'-(2-{[1-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
439		5-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-1,3-benzodiazol-7-carbonitrilo
440		5-cloro-1'-[2-({3-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
441		5-cloro-1'-(2-{[2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

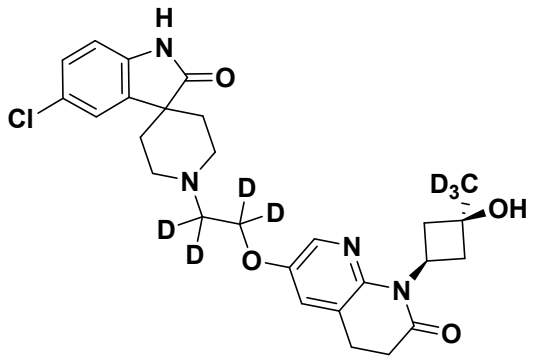
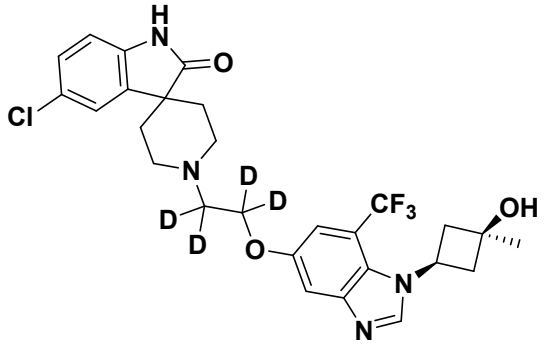
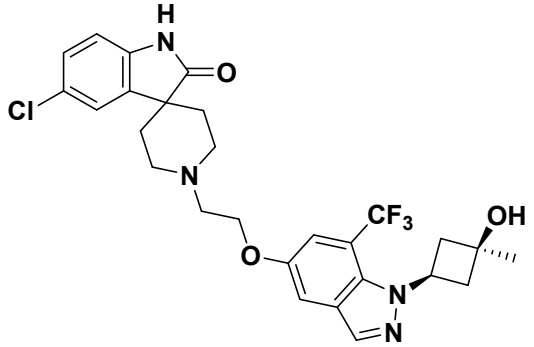
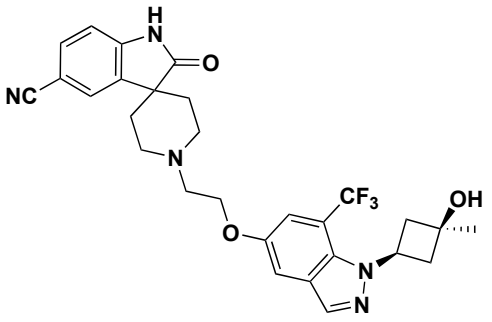
442		5-cloro-1'-[2-({2-metil-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
443		1'-[2-({2-metil-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
444		5-cloro-1'-{2-[4-(1-metanosulfonilpiperidin-4-il)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
445		5-cloro-1'-(2-{[7-(difluorometil)-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-1,3-benzodiazol-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

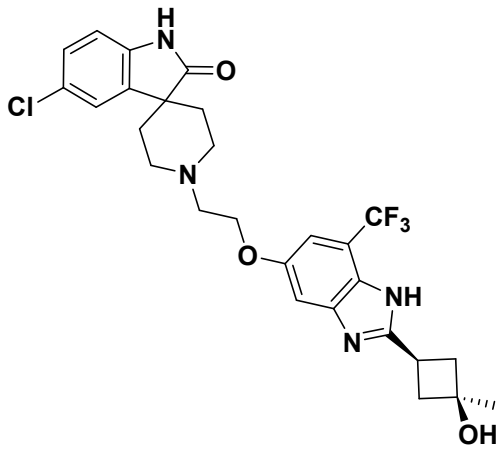
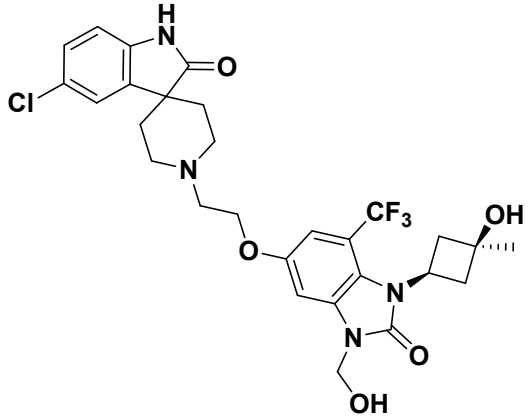
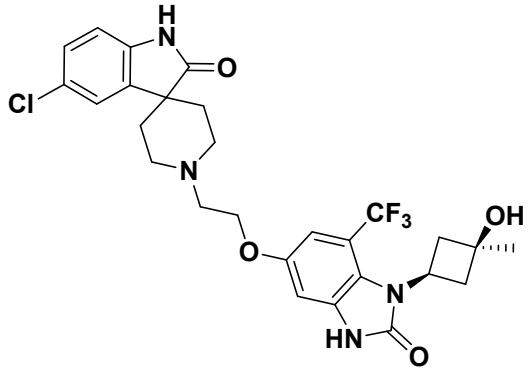
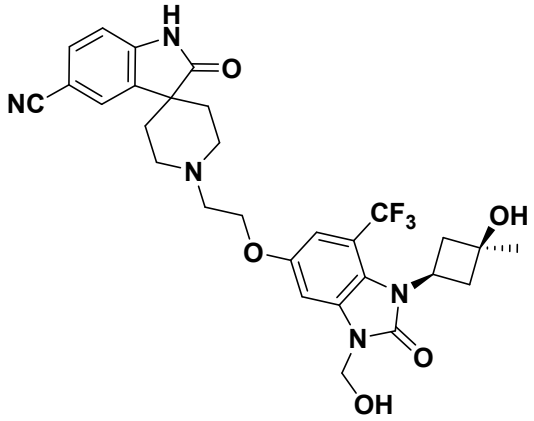
446		1'-(2-{[7-(difluorometil)-1-*[(cis)*-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-1,3-benzodiazol-5-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
447		5-cloro-1'-(2-{[7-(difluorometoxi)-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-1,3-benzodiazol-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
448		1'-(2-{[7-(difluorometoxi)-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-1,3-benzodiazol-5-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
449		5-cloro-1'-(2-{[2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-5-il]oxi}etil)-7-yodo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

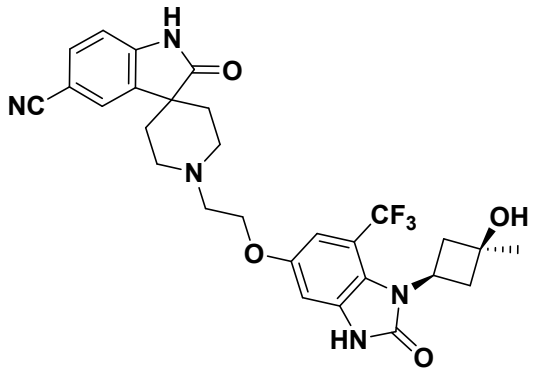
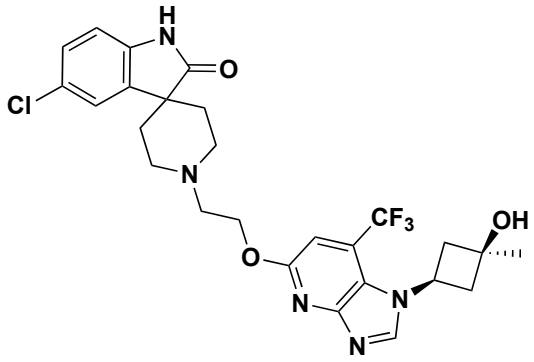
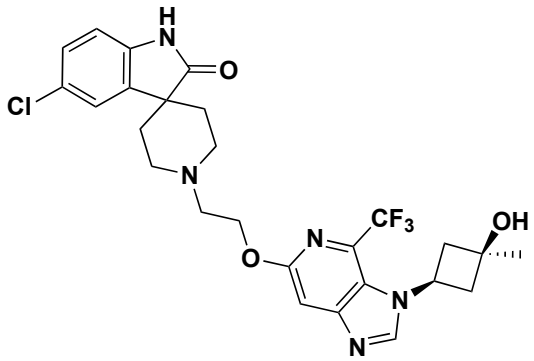
450		5-(difluorometil)-1'-[2-({1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
451		5-cloro-1'-[2-({2-metil-3-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
452		5-cloro-1'-(2-{[8-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
453		5-cloro-7-yodo-1'-[2-({1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

454		5-cloro-1'-[2-({7-fluoro-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
455		1'-[2-({7-fluoro-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
456		5-cloro-1'-[2-({2-oxo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-8-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
457		2-oxo-1'-[2-({2-oxo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-8-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo

458		5-cloro-1'-[2-({7,7-dimetil-5-oxo-5H,7H-furo[3,4-b]piridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
459		5-cloro-1'-{2-[(2-{6-hidroxi-6-metil-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il}pirimidin-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
460		5-cloro-1'-(2-{2'-oxo-1'-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-iloxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
461		5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-*[(cis)*-3-hidroxi-3-($^{2}H_3$)metilciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

462		5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(*cis*)-3-hidroxi-3-($^{2}H_3$)metilciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)(1,1,2,2-$^{2}H_4$)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
463		5-cloro-1'-[2-({1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)(1,1,2,2-$^{2}H_4$)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
464		5-cloro-1'-[2-({1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-indazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
465		2-oxo-1'-[2-({1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-indazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo

466		5-cloro-1'-[2-({2-[(1r,3s)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
467		5-cloro-1'-(2-{[3-(hidroximetil)-2-oxo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
468		5-cloro-1'-[2-({2-oxo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
469		1'-(2-{[3-(hidroximetil)-2-oxo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-5-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo

470		2-oxo-1'-[2-({2-oxo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
471		5-cloro-1'-[2-({1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona
472		5-cloro-1'-(2-{3-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-4-(trifluorometil)-3H-1,3,5-triazainden-6-iloxi}etil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona

[0451] En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:
1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1-(2-metoxietil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-bromo-1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
1'-{2-[(1-metil-1H-indazol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-bromo-1-(2-hidroxietil)-1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1-(2-metoxietil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1-(2-metoxietil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
1'-{2-[(2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)oxi]etil}-1-metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

1'-{2-[(2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)oxi]etil}-1-metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-[1-(4-metanosulfonilfenoxi)propan-2-il]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1',2'-dihidroespiro[azepan-4,3'-indol]-2'-ona;
1'-[1-(4-metanosulfonilfenoxi)propan-2-il]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)propil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{2-[(1-metil-1H-indazol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-[2-(4-difluorometanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-[2-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1-(3-hidroxiciclobutil)-1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{2-[4-(3-metanosulfonilpropanosulfonil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{2-[4-(ciclopropanosulfonil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5,7-dicloro-1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1-metil-1'-{2-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-{2-[(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]etil}-1-metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1-metil-1'-{2-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1-metil-1'-[2-(quinoxalin-6-iloxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1-metil-1'-{2-[(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-(2-{1-metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2,3-dihidro-1lambda6-benzotiofen-1,1-diona;
5-cloro-1-(2-hidroxietil)-1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{2-[4-(1-metanosulfoniletil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1-(oxetan-3-il)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
7-cloro-1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-{2-[4-(1-metanosulfoniletil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{2-[4-(1-metanosulfoniletil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{[1-(propan-2-il)-1H-indazol-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{[1-(3-metanosulfonilpropil)-1H-indazol-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{2-[(6-metanosulfonilpiridin-3-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{2-[(2-metanosulfonil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[1-(4-metanosulfonilfenoxi)propan-2-il]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)propil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{2-[4-(3-metanosulfonilpropanosulfonil)fenoxi]etil}-1-metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{2-[(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

1-metil-1'-{2-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1-metil-1'-{2-[(2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1-metil-1'-{2-[(3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-(3-fluoro-4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1-metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-7-carbonitrilo;
5-cloro-1'-(2-{4-[(3-hidroxiciclobutil)sulfonil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{[1-(oxetan-3-il)-1H-indazol-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{2-[4-(2-hidroxietanosulfonil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{1-[(1-metil-1H-indazol-5-il)oxi]propan-2-il}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-5-metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-(quinoxalin-6-iloxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{2-[(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-[2-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilfenoxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-{2-[4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{2-[(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{2-[3-(difluorometil)-4-metanosulfonilfenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{2-[(1-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-{2-[(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]etil}-5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-(1H-indazol-5-iloxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
6-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-N-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-carboxamida;
1'-{2-[(2-acetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)oxi]etil}-5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-(4-metanosulfonil-3-metilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-(4-difluorometanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-[2-(4-difluorometanosulfonilfenoxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
N-{2-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)benzenosulfonil]etil}-N-metilacetamida;
5-cloro-1'-{2-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-[2-(4-metanosulfonil-3-metilfenoxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
1'-{2-[(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-{2-[(2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-

piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfonil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
6-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-N-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxamida;
5-cloro-1'-(2-{[1-(3-hidroxiciclobutil)-1H-indazol-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2,3-dihidro-1lambda6-benzotiofen-1,1-diona;
1'-{2-[3-(difluorometil)-4-metanosulfonilfenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
1'-{2-[(2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)oxi]etil}-5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{4-[(3-hidroxiciclobutil)sulfonil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{[1-(3-hidroxiciclobutil)-1H-indazol-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-N-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxamida;
1'-(2-{4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfonil]fenoxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
1'-{1-[(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]propan-2-il}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-[2-(2-fluoro-4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
2-oxo-1'-(2-{[2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
1'-{2-[4-(1-metanosulfonilciclopropil)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-(2-{[1-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{[2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-{1-[(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]propan-2-il}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
1'-{1-[(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]propan-2-il}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-{1-[3-(difluorometil)-4-metanosulfonilfenoxi]propan-2-il}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{1-[(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]propan-2-il}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{2-[4-(1-metanosulfonilciclopropil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-{1-[3-(difluorometil)-4-metanosulfonilfenoxi]propan-2-il}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1-(3-hidroxiciclobutil)-1'-[1-(4-metanosulfonilfenoxi)propan-2-il]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-

2-ona;
5-cloro-1'-{1-[(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]propan-2-il}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{1-[(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]propan-2-il}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
N-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]-N-metilmetanosulfonamida;
N-[4-(2-{5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]-N-metilmetanosulfonamida;
5-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-metanosulfonilbenzonitrilo;
5-cloro-1'-(2-{[1-(2,2-difluoroetil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-{2-[4-metanosulfonil-3-(trifluorometil)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-{2-[4-metanosulfonil-3-(trifluorometil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)bencenosulfonil]ciclopropano-1-carboxilato de metilo;
1'-{2-[3-(difluorometil)-4-metanosulfonilfenoxi]etil}-1-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-{2-[3-(difluorometil)-4-metanosulfonilfenoxi]etil}-1-(2-hidroxietil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-(2-{[1-(2,2-difluoroetil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1-(3-hidroxiciclobutil)-1'-[1-(4-metanosulfonilfenoxi)propan-2-il]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
2-oxo-1'-{2-[(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)benzamida;
4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-fluorobenzamida;
5-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)piridin-2-carboxamida;
6-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-1-metil-3,4-dihidro-1H-2lambda6,1-benzotiazina-2,2-diona;
N-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]metanosulfonamida;
1'-{2-[(1-metil-2,2-dioxo-3,4-dihidro-1H-2lambda6,1-benzotiazin-6-il)oxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-(2-{[1-(oxetan-3-il)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1-(3-hidroxiciclobutil)-1'-[1-(4-metanosulfonilfenoxi)propan-2-il]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

1'-{2-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1-(3-hidroxiciclobutil)-1'-[1-(4-metanosulfonilfenoxi)propan-2-il]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1-(3-hidroxiciclobutil)-1'-[1-(4-metanosulfonilfenoxi)propan-2-il]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-(4-{[1-(hidroximetil)ciclopropil]sulfonil}fenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-[2-(3-fluoro-4-metanosulfonilfenoxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
1'-{2-[(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-{2-[(8-metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-{2-[(8-metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)oxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
1'-[2-(4-metanosulfonil-3,5-dimetilfenoxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-[2-({3-oxo-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
2-oxo-1'-[2-({3-oxo-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
6-(2-{5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-N-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxamida;
5-cloro-1'-(2-{[1-(3-hidroxiciclobutil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-(4-metanosulfonil-3,5-dimetilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{2-[(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
2-oxo-1'-[2-({3-oxo-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
2-oxo-1'-[2-({3-oxo-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
1'-{2-[4-(1-metanosulfoniletil)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-[2-({3-oxo-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-{2-[(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)oxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-[2-({3-oxo-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

1'-{2-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
2-oxo-1'-(2-{[2-oxo-1-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-{2-[(6-metanosulfonil-5-metilpiridin-3-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-{2-[4-(1-metanosulfoniletil)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
1'-{2-[4-(1-metanosulfoniletil)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-[2-({3-metil-2-oxo-1H,2H,3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-{2-[(6-metanosulfonil-5-metilpiridin-3-il)oxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-(2-{4-[metil(metilimino)oxo-lambda6-sulfanil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-(2-{4-[metil(metilimino)oxo-lambda6-sulfanil]fenoxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
1'-{2-[(8-acetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)oxi]etil}-5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-{2-[(8-acetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)oxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-{2-[4-metanosulfonil-3-(oxetan-3-il)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-({3-oxo-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-imidazo[4,3-a]isoquinolin-8-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-{2-[3,5-difluoro-4-(1-metanosulfoniletil)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-[2-(3-cloro-4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-[2-(3-cloro-4-metanosulfonilfenoxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-(2-{[2-oxo-1-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{2-[(2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
2-oxo-1'-[2-({3-oxo-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-imidazo[4,3-a]isoquinolin-8-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
1'-[1-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilfenoxi)propan-2-il]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
2-oxo-1'-[2-({3-oxo-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-imidazo[4,3-a]isoquinolin-8-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-[2-({3-oxo-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-imidazo[4,3-a]isoquinolin-8-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
2-oxo-1'-[2-({3-oxo-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-imidazo[4,3-a]isoquinolin-8-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-

piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-[2-({3-oxo-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-imidazo[4,3-a]isoquinolin-8-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-metilbenzamida;
5-cloro-1'-{2-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-fluoro-N,N-dimetilbenzamida;
5-cloro-1'-{2-[3-fluoro-4-(morfolin-4-carbonil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
4-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-fluorobenzoil]-1lambda6-tiomorfolin-1,1-diona;
1'-[2-(4-{[1-(azetidina-1-carbonil)ciclopropil]sulfonil}fenoxi)etil]-5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{2-[3-fluoro-4-(3-metanosulfonilazetidina-1-carbonil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
6-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-metil-3,4-dihidro-2H-1lambda6,2-benzotiazina-1,1-diona;
1'-{2-[(2-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1lambda6,2-benzotiazin-6-il)oxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
1'-{2-[4-(azetidina-1-carbonil)-3-fluorofenoxi]etil}-5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{2-[3,5-difluoro-4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{2-[3-fluoro-4-(3-hidroxiazetidina-1-carbonil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-{2-[3,5-difluoro-4-(1-metanosulfoniletil)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
1'-{2-[3,5-difluoro-4-(1-metanosulfoniletil)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
N-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2,6-difluorofenil]-N-metilmetanosulfonamida;
4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-fluoro-N-metilbenzamida;
1-(2-hidroxietil)-1'-{2-[4-metanosulfonil-3-(trifluorometil)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
N-[4-(2-{5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2,6-difluorofenil]-N-metilmetanosulfonamida;
1-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)bencenosulfonil]-N-metilciclopropano-1-carboxamida;
5-cloro-1'-{2-[3-(1,2-difluoroetil)-4-metanosulfonilfenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

1-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)bencenosulfonil]-N,N-dimetilciclopropano-1-carboxamida;
1'-{2-[3,5-difluoro-4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-{2-[3-(1,2-dihidroxietil)-4-metanosulfonilfenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida;
4-(2-{5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-fluorobenzamida;
1'-{2-[4-(3-aminoazetidina-1-carbonil)-3-fluorofenoxi]etil}-5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-({6-[(3-metiloxetan-3-il)sulfonil]piridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{2-[3,5-difluoro-4-(1-metanosulfoniletil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{2-[3,5-difluoro-4-(1-metanosulfoniletil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{2-[3,5-difluoro-4-(1-metanosulfoniletil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{2-[3-(1,2-difluoroetil)-4-metanosulfonilfenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{[1-(3-hidroxiciclobutil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{2-[3-(1,2-difluoroetil)-4-metanosulfonilfenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
N-{1-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-fluorobenzoil]azetidin-3-il}metanosulfonamida;
1'-{2-[3-(1,2-difluoroetil)-4-metanosulfonilfenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-N-metilbenzamida;
1'-(2-{4-[metil(metilimino)oxo-lambda6-sulfanil]fenoxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
1'-{1-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]propan-2-il}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-(2-{4-[metil(metilimino)oxo-lambda6-sulfanil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1-(2-hidroxietil)-1'-{2-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{4-[metil(metilimino)oxo-lambda6-sulfanil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-(2-{4-[metil(metilimino)oxo-lambda6-sulfanil]fenoxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
1'-[2-(4-{[dimetil(oxo)-lambda6-sulfanilideno]amino}fenoxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
1'-{2-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]etil}-2-oxo-1-(2.2.2-trifluoroetil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-

piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-{2-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]etil}-1-(2.2.2-trifluoroetil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-{2-[4-(1-metanosulfonilciclobutil)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
1'-{2-[3-(difluorometoxi)-4-metanosulfonilfenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-{2-[3-(difluorometoxi)-4-metanosulfonilfenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{2-[(6-{[1-(hidroximetil)ciclopropil]sulfonil}piridin-3-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-{1-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]propan-2-il}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
1'-{2-[3-(1,2-difluoroetil)-4-metanosulfonilfenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
1'-{1-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]propan-2-il}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-{2-[4-(1-metanosulfonilciclobutil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-{2-[(7-fluoro-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)oxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
1'-{2-[3-(1,2-difluoroetil)-4-metanosulfonilfenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
1'-{2-[4-(4-metanosulfoniloxan-4-il)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-{2-[4-(4-metanosulfoniloxan-4-il)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-{2-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]etil}-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-(2-{3-oxo-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-oxetan]-5-iloxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{2-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)-3-(trifluorometil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
N-(4-{2-[5-cloro-1-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il]etoxi}-2-(trifluorometil)fenil)metanosulfonamida;
1'-{2-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)-3-(trifluorometil)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
6-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-3,4-dihidro-2H-1lambda6,2-benzotiazina-1,1-diona;
2-oxo-1'-{2-[(1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-{2-[(1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-{2-[(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-{2-[(1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1lambda6,2-benzotiazin-6-il)oxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-[2-({2-[(3-metiloxetan-3-il)oxi]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
3-[4-(2-{5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]-N-metiloxetano-3-carboxamida;
3-[4-(2-{5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]-N,N-dimetiloxetano-3-carboxamida;
2-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]-1lambda6-tiolan-1,1-diona;
2-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]-1lambda6-tiolan-1,1-diona;
1'-[2-(4-{6-metanosulfonil-2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il}fenoxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
1'-(2-{4-[3-(azetidina-1-carbonil)oxetan-3-il]fenoxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)pirimidin-2-carboxamida;
2-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]-1lambda6-tiolan-1,1-diona;
1'-(2-{4-[3-(etanosulfonil)oxetan-3-il]fenoxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
2-[4-(2-{5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]-2-metilpropanamida;
1'-{2-[4-(1,1-dioxo-1lambda6-tiolan-2-il)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-(difluorometil)benzamida;
1'-{2-[3,5-difluoro-4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]etil}-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
1'-[2-({2-[(3-metiloxetan-3-il)oxi]pirimidin-5-il}oxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
1'-(2-{4-[3-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)oxetan-3-il]fenoxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
4-(2-{5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-(difluorometil)benzamida;
5-cloro-1'-[2-(4-{6-metanosulfonil-2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il}fenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{[2-(1-metanosulfoniletil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
N-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]-N-(2-hidroxietil)metanosulfonamida;
6-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-fluorobenzoil]-2lambda6-tia-6-azaspiro[3.3]heptano-2,2-diona;
5-cloro-1'-[2-(3-fluoro-4-{6-metanosulfonil-2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carbonil}fenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
4-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2,6-difluorobenzoil]-1lambda6-

tiomorfolin-1,1-diona;
5-cloro-1'-(2-{[8-(2-hidroxietil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{[2-(1-metanosulfonilciclopropil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-{2-[4-(1,1-dioxo-1lambda6-tiomorfolin-4-carbonil)-3,5-difluorofenoxi]etil}-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol- 3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
4-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-(trifluorometil)benzoil]-1lambda6-tiomorfolin-1,1-diona;
1'-{2-[4-(1,1-dioxo-1lambda6-tiomorfolin-4-carbonil)-3-(trifluorometil)fenoxi]etil}-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
1'-(2-{[6-(2-metanosulfonilpropan-2-il)piridin-3-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-{2-[4-(3-hidroxi-1-metanosulfonilciclobutil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-(difluorometil)-1'-(2-{[2-(1-metanosulfonilciclopropil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{[8-(3-hidroxiciclobutil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
4-(4-{2-[5-cloro-1-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il]etoxi}-2-(trifluorometil)benzoil)-1lambda6-tiomorfolin-1,1-diona;
4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-N-(1,1-dioxo-1lambda6-tiolan-3-il)-2-fluorobenzamida;
5-cloro-1'-{2-[4-(3-hidroxi-1-metanosulfonilciclobutil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{2-[4-(3-hidroxi-1-metanosulfonilciclobutil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-N-(1,1-dioxo-1lambda6-tian-4-il)-2-fluorobenzamida;
4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-N-(1,1-dioxo-1lambda6-tiolan-3-il)-2-fluorobenzamida;
4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-N-(1,1-dioxo-1lambda6-tiolan-3-il)-2-fluorobenzamida;
5-cloro-1'-(2-{[8-(3-hidroxiciclobutil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-(difluorometoxi)-1'-(2-{[2-(1-metanosulfonilciclopropil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{[2-(1-metanosulfoniletil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{[2-(1-metanosulfoniletil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-(difluorometil)-1'-[2-({7-oxo-8-[3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi) etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({2-oxo-1-[3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H,2H,4H-pirido[2,3-d][1,3]oxazin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[3-etil-3-hidroxiciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-{2-[(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[3-ciclopropil-3-hidroxiciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-(2-{[8-(3-ciclopropil-3-hidroxiciclobutil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-(2-{[8-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-1,7-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi) etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-(difluorometil)-1'-[2-({7-oxo-8-[3-(hidroximetil)ciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-(difluorometil)-1'-{2-[(7-oxo-8-{[3-hidroxi-3-metilciclobutil]metil}-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-{2-[(7-oxo-8-{[3-hidroxi-3-metilciclobutil]metil}-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-(2-{[8-(3-hidroxiazetidin-1-il)-1,7-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-(2-{[8-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-(difluorometil)-1'-[2-({8-[3-(hidroximetil)ciclobutil]-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[3-hidroxi-3-(propan-2-il)ciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-(2-{[8-(3-etil-3-hidroxiciclobutil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[3-(hidroximetil)ciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona ;

5-(difluorometil)-1'-[2-({8-[(3-hidroxi-3-metilciclobutil)metil]-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[3-etil-3-hidroxiciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-(difluorometil)-1'-[2-({7-oxo-8-[3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-(difluorometoxi)-1'-[2-({7-oxo-8-[3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({8-[3-(hidroximetil)ciclobutil]-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({8-[(3-hidroxi-3-metilciclobutil)metil]-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-(difluorometoxi)-1'-[2-({7-oxo-8-[3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-7-yodo-1'-[2-({7-oxo-8-[3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[3-hidroxi-3-(propan-2-il)ciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[3-(hidroximetil)ciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-(difluorometil)-1'-(2-{[6-(1-hidroxietil)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona ;

1'-(2-{[6-(1-hidroxietil)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;

5-cloro-1'-(2-{[5-(difluorometil)-7-oxo-8-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-(difluorometil)-1'-(2-{[5-(difluorometil)-7-oxo-8-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-(difluorometil)-1'-[2-({7-oxo-8-[3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({2-oxo-1-[3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H,2H,3H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-(difluorometil)-1'-[2-({2-oxo-1-[3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H,2H,3H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({2-oxo-1-[3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H,2H,3H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-(difluorometil)-1'-[2-({2-oxo-1-[3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H,2H,3H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({1-[3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-(difluorometil)-1'-[2-({1-[3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({2-oxo-1-[3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H,2H-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({2-oxo-1-[3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H,2H,3H,4H-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({1-[3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({3-oxo-4-[3-hidroxi-3-metilciclobutil]-3H,4H-pirido[2,3-b]pirazin-7-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-(2-{[4-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)pirido[3,2-d]pirimidin-7-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-(2-{[8-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1,7-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-(2-{[8-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)pirido[2,3-d]piridazin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-(2-{[4-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)pirido[3,2-d]pirimidin-7-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-(2-{[8-(3-hidroxiazetidin-1-il)pirido[2,3-d]piridazin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-(2-{[4-(3-hidroxiazetidin-1-il)pirido[3,2-d]pirimidin-7-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({3-[3-hidroxi-3-metilciclobutil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({2-oxo-3-[3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H,2H,3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({8-[3-(hidroximetil)azetidin-1-il]-1,7-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({2-oxo-3-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-2H,3H-[1,3]oxazolo[4,5-b]piridin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-(difluorometil)-1'-(2-{[2-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{2-[(2-{6-hidroxi-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il}pirimidin-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{[2-(3-etil-3-hidroxiazetidin-1-il)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(*cis*)-3-ciclopropil-3-hidroxiciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{[6-(1-hidroxietil)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5,7-dicloro-1'-(2-{[2-(1-metanosulfonilciclopropil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{[6-(1-hidroxi-2-metanosulfonilpropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{[6-(1-hidroxi-2-metanosulfonilpropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{[6-(1-hidroxi-2-metanosulfonilpropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-(2-{[8-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-(2-{[6-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-(2-{[8-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-7-oxo-7,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-(2-{[1-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{[1-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5,7-dicloro-1'-(2-{[8-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-(2-{[1-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
1'-(2-{[6-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-{2-[4-(1-metanosulfonilpiperidin-4-il)fenoxi]etil}-1-(2H3)metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1-(2H3)metil-1'-(2-{4-[metil(metilimino)oxo-lambda6-sulfanil]-3-(trifluorometil)fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1-(2H3)metil-1'-(2-{4-[3-(propano-2-sulfonil)oxetan-3-il]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-{2-[4-(1-metanosulfonilciclobutil)fenoxi]etil}-1-(2H3)metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1-(2H3)metil-1'-{2-[(2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-(2-{[8-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1-(2H3)metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1-(2H3)metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-(2-{[8-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1-(2H3)metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({2-[1-(hidroximetil)ciclopropil]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1-(2H3)metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

6-{2-[5-cloro-1-(2H3)metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il]etoxi}-8-fluoro-3,4-dihidro-2H-1lambda6,2-benzotiazina-1,1-diona;

5-cloro-1'-(2-{[2-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1-(2H3)metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-(2-{[8-(3-hidroxiciclobutil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1-(2H3)metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-(2-{[2-(1-metanosulfonilciclopropil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1-(2H3)metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-(2-{[2-(1-metanosulfoniletil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1-(2H3)metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-(2-{[8-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il]oxi}(1,1,2,2-2H4)etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-(2-{[2-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-7-(trifluorometil)-2H-indazol-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

1'-(2-{[2-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-7-(trifluorometil)-2H-indazol-5-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;

5-cloro-1'-(2-{[2-(3-hidroxioxetan-3-il)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-(2-{[2-(1-hidroxiciclobutil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

1'-(2-{[6-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;

1'-(2-{[2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)pirimidin-5-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;

1'-(2-{[1-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-

dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-(2-{[1-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-7-(trifluorometil)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-(2-{[1-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-7-(trifluorometil)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
1'-(2-{[1-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
1'-(2-{[1-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
1'-(2-{[1-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-1-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1H-1,3-benzodiazol-7-carbonitrilo;
5-cloro-1'-(2-{[3-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{[2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{[1-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-2-metil-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-(2-{[1-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-2-metil-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-{2-[4-(1-metanosulfonilpiperidin-4-il)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{[7-(difluorometil)-1-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-(2-{[7-(difluorometil)-1-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-(2-{[7-(difluorometoxi)-1-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-(2-{[7-(difluorometoxi)-1-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-(2-{[2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-5-il]oxi}etil)-7-yodo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-(difluorometil)-1'-(2-{[1-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{[3-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-(2-{[8-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-(2-{[1-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il]oxi}etil)-7-yodo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-(2-{[7-fluoro-1-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

1'-(2-{[7-fluoro-1-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;

5-cloro-1'-(2-{[1-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-2-oxo-8-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

1'-(2-{[1-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-2-oxo-8-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;

5-cloro-1'-[2-({7,7-dimetil-5-oxo-5H,7H-furo[3,4-b]piridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-{2-[(2-{6-hidroxi-6-metil-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il}pirimidin-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-{2-[1'-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-iloxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({8-[3-hidroxi-3-(2H3)metilciclobutil]-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({8-[3-hidroxi-3-(2H3)metilciclobutil]-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)(1,1,2,2-2H4)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-(2-{[1-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il]oxi}(1,1,2,2-2H4)etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-(2-{[1-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-7-(trifluorometil)-1H-indazol-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

1'-(2-{[1-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-7-(trifluorometil)-1H-indazol-5-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;

5-cloro-1'-(2-{[2-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-(2-{[1-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-3-(hidroximetil)-2-oxo-7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-(2-{[1-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-2-oxo-7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

1'-(2-{[1-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-3-(hidroximetil)-2-oxo-7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-5-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;

1'-(2-{[1-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-2-oxo-7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-5-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-(2-{[1-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-7-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona; y
5-cloro-1'-(2-{3-[(3-hidroxi-3-metilciclobutil]-4-(trifluorometil)-3H-1,3,5-triazainden-6-iloxi}etil)espiro[indolin 3,4'-piperidin]-2-ona.

[0452] En algunas modalidades, un compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:
5-cloro-1'-(2-{[2-(1-metanosulfoniletil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-({2-[(1S)-1-metanosulfoniletil]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-({2-[(1R)-1-metanosulfoniletil]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{[2-(1-metanosulfonilciclopropil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-(difluorometil)-1'-(2-{[2-(1-metanosulfonilciclopropil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-(difluorometoxi)-1'-(2-{[2-(1-metanosulfonilciclopropil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5,7-dicloro-1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
7-cloro-1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-7-carbonitrilo;
5-cloro-1'-[(2S)-1-(4-metanosulfonilfenoxi)propan-2-il]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[(2S)-2-(4-metanosulfonilfenoxi)propil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-[(2S)-1-(4-metanosulfonilfenoxi)propan-2-il]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-[(2S)-2-(4-metanosulfonilfenoxi)propil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{[1-(3-metanosulfonilpropil)-1H-indazol-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{[1-(oxetan-3-il)-1H-indazol-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{[1-(propan-2-il)-1H-indazol-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-(4-{[(cis)-3-hidroxiciclobutil]sulfonil}fenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1-(2-hidroxietil)-1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1-[(cis)-3-hidroxiciclobutil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1-(2-metoxietil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1-(2-metoxietil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1-(oxetan-3-il)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{2-[4-(3-metanosulfonilpropanosulfonil)fenoxi]etil}-1-metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-bromo-1-(2-hidroxietil)-1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1-(2-metoxietil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;

1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1',2'-dihidroespiro[azepan-4,3'-indol]-2'-ona;
5-cloro-1'-{2-[(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-[1-(4-metanosulfonilfenoxi)propan-2-il]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1-metil-1'-{2-[(3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1-metil-1'-{2-[(2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1-metil-1'-{2-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-(2-{1-metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofen-1,1-diona;
1-metil-1'-{2-[(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1-metil-1'-[2-(quinoxalin-6-iloxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1-metil-1'-{2-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-{2-[(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]etil}-1-metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1-metil-1'-{2-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{2-[4-(1-metanosulfoniletil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{4-[(1S)-1-metanosulfoniletil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{4-[(1R)-1-metanosulfoniletil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{2-[4-(3-metanosulfonilpropanosulfonil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-[2-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{2-[4-(ciclopropanosulfonil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-[2-(4-difluorometanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)benzamida;
4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-fluorobenzamida;
5-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)piridin-2-carboxamida;
5-cloro-1'-[2-(2-fluoro-4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-metilbenzamida;
5-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-metanosulfonilbenzonitrilo;
5-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida;
4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-N-metilbenzamida;
5-cloro-1'-{2-[(1-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{2-[(2-metanosulfonil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-{2-[(2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)oxi]etil}-1-metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-{2-[(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]etil}-5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-{2-[(2-acetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)oxi]etil}-5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

1'-{2-[(2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)oxi]etil}-1-metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-{2-[(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
6-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-N-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-carboxamida;
5-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-N-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxamida;
5-cloro-1'-[2-(quinoxalin-6-iloxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-(3-fluoro-4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{2-[(6-metanosulfonilpiridin-3-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{2-[(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-5-metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1-metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{2-[(1-metil-1H-indazol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-{2-[(1-metil-1H-indazol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-bromo-1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-``ona;
1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-[2-(3-fluoro-4-metanosulfonilfenoxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
N-[4-(2-{5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]-N-metilmetanosulfonamida;
N-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]-N-metilmetanosulfonamida;
1'-[2-(4-{[dimetil(oxo)-λ⁶-sulfanilideno]amino}fenoxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-{2-[(8-metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-{2-[(8-metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)oxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
1'-{2-[(8-acetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)oxi]etil}-5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-{2-[(8-acetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)oxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-{2-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
2-oxo-1'-{2-[(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
1'-{2-[3,5-difluoro-4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-

carbonitrilo;
5-cloro-1'-[2-({1-[(cis)-3-hidroxiciclobutil]-1H-indazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-({1-[(trans)-3-hidroxiciclobutil]-1H-indazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-(1H-indazol-5-iloxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{2-[(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-[2-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilfenoxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
1-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)bencenosulfonil]ciclopropano-1-carboxilato de metilo;
5-cloro-1'-(2-{4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfonil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-(2-{4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfonil]fenoxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-{2-[(2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-{2-[(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
2-oxo-1'-(2-{[2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-(2-{[2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
N-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]-N-(2-hidroxietil)metanosulfonamida;
5-cloro-1'-(2-{[1-(oxetan-3-il)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-{2-[3-(difluorometil)-4-metanosulfonilfenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
1'-{2-[4-(1-metanosulfonilciclopropil)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-{2-[4-(1-metanosulfonilciclopropil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
6-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-1-metil-3,4-dihidro-1H-2λ⁶,1-benzotiazina-2,2-diona;
1'-{2-[(1-metil-2,2-dioxo-3,4-dihidro-1H-2λ⁶,1-benzotiazin-6-il)oxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
1'-(2-{[1-(2,2-difluoroetil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-(2-{[1-(2,2-difluoroetil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

1'-{2-[4-metanosulfonil-3-(trifluorometil)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-{2-[4-metanosulfonil-3-(trifluorometil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-{2-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-[2-(4-metanosulfonil-3-metilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-[2-(4-metanosulfonil-3-metilfenoxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-[2-(4-difluoro-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-[2-(4-difluorometanosulfonilfenoxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-[2-({2-oxo-1-[(cis)-3-hidroxiciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-({3-oxo-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-imidazo[4,3-a]isoquinolin-8-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
(S)-5-cloro-1'-[2-({3-oxo-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-imidazo[4,3-a]isoquinolin-8-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
(R)-5-cloro-1'-[2-({3-oxo-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-imidazo[4,3-a]isoquinolin-8-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
2-oxo-1'-[2-({3-oxo-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-imidazo[4,3-a]isoquinolin-8-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
(S)-2-oxo-1'-[2-({3-oxo-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-imidazo[4,3-a]isoquinolin-8-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
(R)-2-oxo-1'-[2-({3-oxo-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-imidazo[4,3-a]isoquinolin-8-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-[2-({3-oxo-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
(S)-5-cloro-1'-[2-({3-oxo-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
(R)-5-cloro-1'-[2-({3-oxo-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
2-oxo-1'-[2-({3-oxo-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
(S)-2-oxo-1'-(2-((3-oxo-1,2,3,5,6,10b-hexahidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-8-il)oxi)etil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
(R)-2-oxo-1'-(2-((3-oxo-1,2,3,5,6,10b-hexahidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-8-il)oxi)etil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
N-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2,6-difluorofenil]-N-metilmetanosulfonamida;
N-[4-(2-{5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2,6-difluorofenil]-N-

metilmetanosulfonamida;
5-cloro-1'-[2-(4-metanosulfonil-3,5-dimetilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-[2-(4-metanosulfonil-3,5-dimetilfenoxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-{2-[(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-{2-[(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)oxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
1'-{2-[4-(1-metanosulfoniletil)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
(S)-1'-{2-[4-(1-metanosulfoniletil)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
(R)-1'-{2-[4-(1-metanosulfoniletil)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-{2-[3,5-difluoro-4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-{2-[3,5-difluoro-4-(1-metanosulfoniletil)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
(S)-1'-{2-[3,5-difluoro-4-(1-metanosulfoniletil)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
(R)-1'-{2-[3,5-difluoro-4-(1-metanosulfoniletil)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
1'-{2-[(6-metanosulfonil-5-metilpiridin-3-il)oxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-{2-[3,5-difluoro-4-(1-metanosulfoniletil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
(S)-5-cloro-1'-{2-[3,5-difluoro-4-(1-metanosulfoniletil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
(R)-5-cloro-1'-{2-[3,5-difluoro-4-(1-metanosulfoniletil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
2-oxo-1'-(2-{[2-oxo-1-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-(2-{[2-oxo-1-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{2-[(2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{4-[metil(metilimino)oxo-λ⁶-sulfanil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
(S)-5-cloro-1'-(2-{4-[metil(metilimino)oxo-λ⁶-sulfanil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
(R)-5-cloro-1'-(2-{4-[metil(metilimino)oxo-λ⁶-sulfanil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-(2-{4-[metil(metilimino)oxo-λ⁶-sulfanil]fenoxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
(S)-1'-(2-{4-[metil(metilimino)oxo-λ⁶-sulfanil]fenoxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
(R)-1'-(2-{4-[metil(metilimino)oxo-λ⁶-sulfanil]fenoxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo
6-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-metil-3,4-dihidro-2H-1λ⁶,2-

benzotiazina-1,1-diona;
1'-{2-[(2-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1λ⁶,2-benzotiazin-6-il)oxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-[2-(3-cloro-4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-[2-(3-cloro-4-metanosulfonilfenoxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
1'-{2-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-[2-({6-[(3-metiloxetan-3-il)sulfonil]piridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1-(2-hidroxietil)-1'-{2-[4-metanosulfonil-3-(trifluorometil)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1-(2-hidroxietil)-1'-{2-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{2-[(6-metanosulfonil-5-metilpiridin-3-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{[1-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{2-[3-(difluorometoxi)-4-metanosulfonilfenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-{2-[3-(difluorometoxi)-4-metanosulfonilfenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-{2-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)-3-(trifluorometil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-{2-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)-3-(trifluorometil)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
6-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-3,4-dihidro-2H-1λ⁶,2-benzotiazina-1,1-diona;
1'-{2-[(1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1λ⁶,2-benzotiazin-6-il)oxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidrospiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
1'-{2-[(7-fluoro-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)oxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
2-oxo-1'-{2-[(1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-{2-[(1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-({2-[(3-metiloxetan-3-il)oxi]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-[2-({2-[(3-metiloxetan-3-il)oxi]pirimidin-5-il}oxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
1'-(2-{4-[3-(etanosulfonil)oxetan-3-il]fenoxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
2-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]-1λ⁶-tiolan-1,1-diona;
(S)-2-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]-1λ⁶-tiolan-1,1-diona;
(R)-2-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]-1λ⁶-tiolan-1,1-diona;

1'-{2-[4-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiolan-2-il)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-(2-{3-oxo-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-oxetan]-5-iloxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{2-[4-(1-metanosulfonilciclobutil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-{2-[4-(1-metanosulfonilciclobutil)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-[2-(4-{6-metanosulfonil-2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il}fenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-[2-(4-{6-metanosulfonil-2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il}fenoxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
1'-{2-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]etil}-2-oxo-1-(2.2.2-trifluoroetil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-{2-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]etil}-1-(2.2.2-trifluoroetil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
N-(4-{2-[5-cloro-1-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il]etoxi}-2-(trifluorometil)fenil)metanosulfonamida;
1'-{2-[4-(4-metanosulfoniloxan-4-il)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-{2-[4-(4-metanosulfoniloxan-4-il)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-{2-[3,5-difluoro-4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]etil}-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(cis)-3-hidroxiciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-(2-{[6-(2-metanosulfonilpropan-2-il)piridin-3-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-(2-{[8-(2-hidroxietil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
N-{2-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)benzenosulfonil]etil}-N-metilacetamida;
1'-{2-[(2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)oxi]etil}-5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{2-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'il}etoxi)-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofen-1,1-diona;
5-cloro-1'-{2-[3-(difluorometil)-4-metanosulfonilfenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{2-[4-(2-hidroxietanosulfonil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{1-[(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]propan-2-il}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
cloro-1'-[(2S)-1-[(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]propan-2-il]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

cloro-1'-[(2R)-1-[(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]propan-2-il]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-{1-[(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]propan-2-il}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
(S)-1'-{1-[(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]propan-2-il}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
(R)-1'-{1-[(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]propan-2-il}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-[1-(4-metanosulfonilfenoxi)propan-2-il]-1-[3-hidroxiciclobutil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[(2S)-1-(4-metanosulfonilfenoxi)propan-2-il]-1-[(cis)-3-hidroxiciclobutil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[(2S)-1-(4-metanosulfonilfenoxi)propan-2-il]-1-[(trans)-3-hidroxiciclobutil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[(2R)-1-(4-metanosulfonilfenoxi)propan-2-il]-1-[(cis)-3-hidroxiciclobutil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[(2R)-1-(4-metanosulfonilfenoxi)propan-2-il]-1-[(trans)-3-hidroxiciclobutil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[(2S)-1-[3-(difluorometil)-4-metanosulfonilfenoxi]propan-2-il]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[(2S)-1-[(1-metil-1H-indazol-5-il)oxi]propan-2-il]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-[(2S)-1-[3-(difluorometil)-4-metanosulfonilfenoxi]propan-2-il]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo:
1'-[(2S)-1-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilfenoxi)propan-2-il]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo:
N-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]metanosulfonamida;
5-cloro-1'-[2-(4-{[(trans)-3-hidroxiciclobutil]sulfonil}fenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona:
5-cloro-1'-{2-[3-(1,2-dihidroxietil)-4-metanosulfonilfenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{2-[3-(1,2-difluoroetil)-4-metanosulfonilfenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{3-[(1S)-1,2-difluoroetil]-4-metanosulfonilfenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{3-[(1R)-1,2-difluoroetil]-4-metanosulfonilfenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-{2-[3-(1,2-difluoroetil)-4-metanosulfonilfenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
1'-(2-{3-[(1S)-1,2-difluoroetil]-4-metanosulfonilfenoxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;

1'-(2-{3-[(1R)-1,2-difluoroetil]-4-metanosulfonilfenoxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-{2-[4-metanosulfonil-3-(oxetan-3-il)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-({2-oxo-1-[(trans)-3-hidroxiciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-(4-{[1-(hidroximetil)ciclopropil]sulfonil}fenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)bencenosulfonil]-N-metilciclopropano-1-carboxamida;
1-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)bencenosulfonil]-N,N-dimetilciclopropano-1-carboxamida;
1'-[2-(4-{[1-(azetidina-1-carbonil)ciclopropil]sulfonil}fenoxi)etil]-5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-fluoro-N-metilbenzamida;
4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-fluoro-N,N-dimetilbenzamida;
5-cloro-1'-{2-[3-fluoro-4-(morfolin-4-carbonil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
4-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-fluorobenzoil]-1λ⁶-tiomorfolina-1,1-diona;
5-cloro-1'-{2-[3-fluoro-4-(3-metanosulfonilazetidina-1-carbonil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-{2-[4-(azetidina-1-carbonil)-3-fluorofenoxi]etil}-5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{2-[3-fluoro-4-(3-hidroxiazetidina-1-carbonil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-{2-[4-(3-aminoazetidina-1-carbonil)-3-fluorofenoxi]etil}-5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
N-{1-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-fluorobenzoil]azetidin-3-il}metanosulfonamida;
4-(2-{5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-fluorobenzamida;
6-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-fluorobenzoil]-2λ⁶-tia-6-azaspiro[3.3]heptano-2,2-diona;
4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-N-(1,1-dioxo-1λ⁶-tian-4-il)-2-fluorobenzamida;
4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-N-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiolan-3-il)-2-fluorobenzamida;
4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-N-[(3S)-1,1-dioxo-1λ⁶-tiolan-3-il]-2-fluorobenzamida;
4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-N-[(3R)-1,1-dioxo-1λ⁶-tiolan-3-il]-2-fluorobenzamida;

5-cloro-1'-{2-[4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
6-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-N-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxamida;
6-(2-{5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-N-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxamida;
5-cloro-1'-[2-({3-metil-2-oxo-1H,2H,3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{2-[(6-{[1-(hidroximetil)ciclopropil]sulfonil}piridin-3-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-(difluorometil)benzamida;
4-(2-{5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-(difluorometil)benzamida;
1'-{2-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]etil}-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
1'-(2-{4-[3-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)oxetan-3-il]fenoxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
1'-(2-{4-[3-(azetidina-1-carbonil)oxetan-3-il]fenoxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
3-[4-(2-{5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]-N,N-dimetiloxetano-3-carboxamida;
3-[4-(2-{5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]-N-metiloxetano-3-carboxamida;
5-cloro-1'-{2-[(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
2-[4-(2-{5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]-2-metilpropanamida;
5-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)pirimidin-2-carboxamida;
4-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2,6-difluorobenzoil]-1λ⁶-tiomorfolina-1,1-diona;
1'-{2-[4-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-carbonil)-3,5-difluorofenoxi]etil}-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
1'-{2-[4-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-carbonil)-3-(trifluorometil)fenoxi]etil}-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
1'-{1-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]propan-2-il}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
(S)-1'-{1-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]propan-2-il}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
(R)-1'-{1-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]propan-2-il}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-{2-[3-(difluorometil)-4-metanosulfonilfenoxi]etil}-1-(2-hidroxietil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-

piperidin]-2-ona;
1'-{2-[3-(difluorometil)-4-metanosulfonilfenoxi]etil}-1-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(trans)-3-hidroxiciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{2-[4-(3-hidroxi-1-metanosulfonilciclobutil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{4-[(cis)-3-hidroxi-1-metanosulfonilciclobutil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{4-[(trans)-3-hidroxi-1-metanosulfonilciclobutil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
4-(4-{2-[5-cloro-1-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il]etoxi}-2-(trifluorometil)benzoil)-1λ⁶-tiomorfolin-1,1-diona;
4-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-(trifluorometil)benzoil]-1λ⁶-tiomorfolin-1,1-diona;
5-cloro-1'-[2-(3-fluoro-4-{6-metanosulfonil-2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carbonil}fenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-(difluorometil)-1'-[2-({7-oxo-8-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-({2-oxo-1-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H,2H,4H-pirido[2,3-d][1,3]oxazin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(trans)-3-etil-3-hidroxiciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{2-[(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(trans)-3-ciclopropil-3-hidroxiciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{[8-(3-ciclopropil-3-hidroxiciclobutil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{[8-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-1,7-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(trans)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-(difluorometil)-1'-[2-({7-oxo-8-[(cis)-3-(hidroximetil)ciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-(difluorometil)-1'-[2-({7-oxo-8-[(trans)-3-(hidroximetil)ciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-

1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-(difluorometil)-1'-{2-[(7-oxo-8-{[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]metil}-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-(difluorometil)-1'-{2-[(7-oxo-8-{[(trans)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]metil}-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{2-[(7-oxo-8-{[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]metil}-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{[8-(3-hidroxiazetidin-1-il)-1,7-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{[8-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-(difluorometil)-1'-[2-({8-[3-(hidroximetil)ciclobutil]-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(cis)-3-hidroxi-3-(propan-2-il)ciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{[8-(3-etil-3-hidroxiciclobutil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(cis)-3-(hidroximetil)ciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona ;
5-(difluorometil)-1'-[2-({8-[(3-hidroxi-3-metilciclobutil)metil]-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(cis)-3-etil-3-hidroxiciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{2-[(7-oxo-8-{[(trans)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]metil}-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-(difluorometil)-1'-[2-({7-oxo-8-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-(difluorometoxi)-1'-[2-({7-oxo-8-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-({8-[3-(hidroximetil)ciclobutil]-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-({8-[(3-hidroxi-3-metilciclobutil)metil]-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-(difluorometoxi)-1'-[2-({7-oxo-8-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-7-yodo-1'-[2-({7-oxo-8-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(trans)-3-hidroxi-3-(propan-2-il)ciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftirdin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidrospiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(trans)-3-(hidroximetil)ciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-(difluorometil)-1'-(2-{[6-(1-hidroxietil)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona ;

1'-(2-{[6-(1-hidroxietil)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;

5-cloro-1'-(2-{[5-(difluorometil)-7-oxo-8-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-(difluorometil)-1'-(2-{[5-(difluorometil)-7-oxo-8-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-(difluorometil)-1'-[2-({7-oxo-8-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({2-oxo-1-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H,2H,3H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-(difluorometil)-1'-[2-({2-oxo-1-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H,2H,3H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({2-oxo-1-[(trans)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H,2H,3H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-(difluorometil)-1'-[2-({2-oxo-1-[(trans)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H,2H,3H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({1-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-(difluorometil)-1'-[2-({1-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({2-oxo-1-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H,2H-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({2-oxo-1-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H,2H,3H,4H-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({1-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({3-oxo-4-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-3H,4H-pirido[2,3-b]pirazin-7-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{[4-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)pirido[3,2-d]pirimidin-7-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{[8-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1,7-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{[8-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)pirido[2,3-d]piridazin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{[4-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)pirido[3,2-d]pirimidin-7-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{[8-(3-hidroxiazetidin-1-il)pirido[2,3-d]piridazin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{[4-(3-hidroxiazetidin-1-il)pirido[3,2-d]pirimidin-7-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-({3-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-({2-oxo-3-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H,2H,3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-({8-[3-(hidroximetil)azetidin-1-il]-1,7-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-[2-({6-[(1S)-1-hidroxietil]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}oxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3, 4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
1'-[2-({6-[(1R)-1-hidroxietil]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}oxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-[2-({2-[(1S)-1,2-dihidroxietil]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-({2-[(1R)-1,2-dihidroxietil]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-({2-[(2S)-1,2-dihidroxipropan-2-il]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-({2-[(2R)-1,2-dihidroxipropan-2-il]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-({6-[(1S)-1,2-dihidroxietil]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-({6-[(1R)-1,2-dihidroxietil]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-({6-[(2S)-1,2-dihidroxipropan-2-il]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({6-[(2R)-1,2-dihidroxipropan-2-il]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-({8-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1,7-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-({8-[(trans)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1,7-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-({4-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]pirido[3,2-d]pirimidin-7-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-({4-[(trans)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]pirido[3,2-d]pirimidin-7-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-({8-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]pirido[2,3-d]piridazin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-({8-[(trans)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]pirido[2,3-d]piridazin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-({2-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-({2-[(trans)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-({2-oxo-3-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-2H,3H-[1,3]oxazolo[4,5-b]piridin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-(difluorometil)-1'-(2-{[2-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{2-[(2-{6-hidroxi-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il}pirimidin-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{[2-(3-etil-3-hidroxiazetidin-1-il)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(*cis*)-3-ciclopropil-3-hidroxiciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{[6-(1-hidroxietil)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5,7-dicloro-1'-(2-{[2-(1-metanosulfonilciclopropil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{[2-(1,2-dihidroxietil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-({2-[1-(hidroximetil)ciclopropil]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{[2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{[5-(difluorometil)-7-oxo-8-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-(difluorometil)-1'-(2-{[5-(difluorometil)-7-oxo-8-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-(difluorometil)-1'-[2-({7-oxo-8-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-(2-{4-[1-(dimetilfosforil)ciclopropil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({2-[1-(dimetilfosforil)ciclopropil]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({2-oxo-1-[(1r,3s)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H,2H,3H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-(difluorometil)-1'-[2-({2-oxo-1-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H,2H,3H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({1-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({1-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({2-oxo-1-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-8-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

2-oxo-1'-[2-({2-oxo-1-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-8-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;

5-cloro-1'-[2-({2-oxo-1-[(1r,3s)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H,2H,3H,4H-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({1-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({3-oxo-4-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-3H,4H-pirido[2,3-b]pirazin-7-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({3-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-(2-{[6-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-(2-{[2-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({2-oxo-3-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H,2H,3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({2-[(1R) o (1S)-1,2-dihidroxietil]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({2-[(1S) o (1R)-1,2-dihidroxietil]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({2-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({2-[(cis) o (trans)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-(2-{[6-(1-hidroxi-2-metanosulfonilpropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({6-[(2S o 2R)-1-hidroxi-2-metanosulfonilpropan-2-il]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({6-[(2R o 2S)-1-hidroxi-2-metanosulfonilpropan-2-il]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

2-oxo-1'-[2-({7-oxo-8-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;

5-cloro-1'-(2-{[6-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

2-oxo-1'-[2-({7-oxo-8-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina]-5-carbonitrilo;

5-cloro-1'-(2-{[1-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({1-[(trans)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5,7-dicloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

2-oxo-1'-[2-({1-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;

1'-(2-{[6-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;

5-cloro-1'-{2-[4-(1-metanosulfonilpiperidin-4-il)fenoxi]etil}-1-($^{2}H_3$)metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1-($^{2}H_3$)metil-1'-(2-{4-[metil(metilimino)oxo-λ^6-sulfanil]-3-(trifluorometil)fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol- 3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1-($^{2}H_3$)metil-1'-(2-{4-[3-(propan-2-sulfonil)oxetan-3-il]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-{2-[4-(1-metanosulfonilciclobutil)fenoxi]etil}-1-($^{2}H_3$)metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-

ona;

5-cloro-1-($^{2}H_3$)metil-1'-{2-[(2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-(2-{[8-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1-($^{2}H_3$)metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1-($^{2}H_3$)metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1-($^{2}H_3$)metil-1'-[2-({7-oxo-8-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({2-[1-(hidroximetil)ciclopropil]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1-($^{2}H_3$)metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

6-{2-[5-cloro-1-($^{2}H_3$)metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il]etoxi}-8-fluoro-3,4-dihidro-2H-1λ⁶,2-benzotiazin-1,1-diona;

5-cloro-1'-(2-{[2-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1-($^{2}H_3$)metil-1,2-dihidreospiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1-($^{2}H_3$)metil-1'-[2-({7-oxo-8-[(cis)-3-hidroxiciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-(2-{[2-(1-metanosulfonilciclopropil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1-($^{2}H_3$)metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-(2-{[2-(1-metanosulfoniletil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1-($^{2}H_3$)metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)(1,1,2,2-$^{2}H_4$)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({2-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-2H-indazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

2-oxo-1'-[2-({2-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-2H-indazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;

5-cloro-1'-(2-{[2-(3-hidroxioxetan-3-il)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-(2-{[2-(1-hidroxiciclobutil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

1'-(2-{[6-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;

1'-(2-{[2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)pirimidin-5-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;

2-oxo-1'-[2-({1-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;

5-cloro-1'-[2-({1-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

2-oxo-1'-[2-({1-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;

1'-(2-{[1-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;

2-oxo-1'-[2-({1-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;

1'-(2-{[1-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;

5-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-1-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-1,3-benzodiazol-7-carbonitrilo;

5-cloro-1'-[2-({3-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-(2-{[2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({2-metil-1-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

1'-[2-({2-metil-1-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;

5-cloro-1'-{2-[4-(1-metanosulfonilpiperidin-4-il)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-(2-{[7-(difluorometil)-1-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-1,3-benzodiazol-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

1'-(2-{[7-(difluorometil)-1-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-1,3-benzodiazol-5-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;

5-cloro-1'-(2-{[7-(difluorometoxi)-1-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-1,3-benzodiazol-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

1'-(2-{[7-(difluorometoxi)-1-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-1,3-benzodiazol-5-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;

5-cloro-1'-(2-{[2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-5-il]oxi}etil)-7-yodo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-(difluorometil)-1'-[2-({1-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-[2-({2-metil-3-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-(2-{[8-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1,2-

dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-7-yodo-1'-[2-({1-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-({7-fluoro-1-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-[2-({7-fluoro-1-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-[2-({2-oxo-1-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-8-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
2-oxo-1'-[2-({2-oxo-1-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-8-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-[2-({7,7-dimetil-5-oxo-5H,7H-furo[3,4-b]piridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-{2-[(2-{6-hidroxi-6-metil-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il}pirimidin-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{2'-oxo-1'-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-iloxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(cis)-3-hidroxi-3-($^{2}H_3$)metilciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(cis)-3-hidroxi-3-($^{2}H_3$)metilciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)(1,1,2,2-$^{2}H_4$)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-({1-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)(1,1,2,2-$^{2}H_4$)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-({1-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-indazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
2-oxo-1'-[2-({1-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-indazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;
5-cloro-1'-[2-({2-[(1r,3s)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-(2-{[3-(hidroximetil)-2-oxo-1-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
5-cloro-1'-[2-({2-oxo-1-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;
1'-(2-{[3-(hidroximetil)-2-oxo-1-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-5-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;

2-oxo-1'-[2-({2-oxo-1-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo;

5-cloro-1'-[2-({1-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona;

5-cloro-1'-(2-{3-[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-4-(trifluorometil)-3H-1,3,5-triazainden-6-iloxi}etil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona;

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

[0453] También se incluyen formas isotópicamente marcadas de cualquiera de los anteriores, tales como formas deuteradas o tritiadas (en donde al menos un hidrógeno se reemplaza por al menos un deuterio o tritio) de cualquiera de los compuestos específicos detallados en este documento. También se incluyen y describen mezclas de cualquiera de los anteriores. También se incluyen en este documento profármacos de cualquiera de los anteriores.

[0454] Como ejemplo no limitante, se proporcionan compuestos de fórmula (II), fórmula (I') o fórmula (I), o cualquier modalidad o variación de estos, en donde cualesquiera uno o más átomos de H se reemplazan con deuterio. Por ejemplo, se proporcionan compuestos de fórmula (II), fórmula (I') o fórmula (I), o cualquier modalidad o variación de estos, en donde L^1 es alquileno C_{1-6}, en donde uno o más átomos H del alquileno C_{1-6} se reemplazan con deuterio. Por ejemplo, se proporcionan compuestos de fórmula (II), fórmula (I') o fórmula (I), o cualquier modalidad o variación de estos, en donde L^1 es $-(CD_2)_{1-6}-$. En algunas modalidades de fórmula (II), fórmula (I') o fórmula (I), o cualquier modalidad o variación de estos, L^1 es $-(CD_2)-(CD_2)-$.

[0455] En algunas modalidades, los compuestos de fórmula (II), fórmula (I') o fórmula (I) contienen uno o más átomos de hidrógeno que se reemplazan con deuterio, en donde el deuterio está presente en una cantidad que es mayor que su abundancia natural. Por lo tanto, tal como se utiliza en este documento, la designación de un átomo como deuterio en una posición indica que la abundancia de deuterio es significativamente mayor que la abundancia natural de deuterio. A menos que se indique lo contrario, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica naturalmente abundante. Además, a menos que se indique lo contrario, cuando una posición se designa específicamente como "D" o "deuterio", se entiende que la posición tiene deuterio en una abundancia que es significativamente mayor que la abundancia natural de deuterio, por ejemplo, al menos 3000 veces mayor que la abundancia natural de deuterio, que es aproximadamente 0,015% (es decir, el término "D" o "deuterio" indica al menos aproximadamente 45% de incorporación de deuterio).

[0456] Los nombres de compuestos incluidos en la Tabla 1 y en la lista del párrafo anterior se generaron con la versión 18.1.0.458 del software ChemDraw®, la versión 18,0,0,231 del software ChemDraw®, o la actualización #3 de (CDD) CDD Vault de Collaborative Drug Discovery Inc.

COMPOSICIONES

[0457] En este documento se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de fórmula (II), fórmula (I), fórmula (I'), o cualquier variación o modalidad de estos, como se describe en otra parte de este documento, o un estereoisómero o tautómero de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades se proporciona en este documento una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de fórmula (II), fórmula (I), fórmula (I') o cualquier variación o modalidad de este, como se describe en otra parte de este documento, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, y (ii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0458] Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados pueden incluir, por ejemplo, cargas, diluyentes, soluciones acuosas estériles y diversos disolventes orgánicos, potenciadores de la permeación, solubilizantes y adyuvantes. El término excipiente puede abarcar diversas sustancias, que incluyen, entre otras, cualquier sustancia utilizada como aglutinante, desintegrante, recubrimiento, auxiliar de compresión/encapsulación, crema o loción, lubricante, soluciones para la administración parenteral, materiales para comprimidos masticables, edulcorante o saborizante, agente de suspensión/gelificante o agente de granulación húmeda. Los expertos en la técnica conocen ejemplos de excipientes adecuados. Tales composiciones se preparan de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica. *Véase*, *por ejemplo*, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Academic Press, 23.° ed. (2020), que se incorpora a este documento como referencia.

[0459] Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar en dosis únicas o múltiples. La composición farmacéutica se puede administrar mediante diversos métodos que incluyen, por ejemplo, vía oral, rectal, bucal, intranasal y transdérmica. En determinadas modalidades, la composición farmacéutica se puede administrar mediante inyección intraarterial, intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, oral, tópica o como inhalante.

[0460] Los compuestos tal como se describen en este documento pueden administrarse a individuos en forma de composiciones orales generalmente aceptadas, tales como comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas de gel con una cubierta dura o blanda, emulsiones o suspensiones. Ejemplos de portadores que pueden usarse para la preparación de tales composiciones son lactosa, almidón de maíz o sus derivados, talco, estearato o sus sales, etc. Los portadores aceptables para cápsulas de gel con cubierta blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles líquidos y semisólidos, etc. Además, las formulaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizadores, agentes rehumectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, ajustadores y sales para el ajuste de la presión osmótica, amortiguadores, agentes de recubrimiento o antioxidantes.

[0461] El nivel de dosis específico de un compuesto como se describe en este documento dependerá de una variedad de factores tales como la edad, el peso corporal y el sexo del individuo así como la vía de administración y otros factores. En algunas modalidades, una dosis se expresa como una cantidad de miligramos de un compuesto descrito en este documento por kilogramo del peso corporal del individuo

(mg/kg). Pueden ser apropiadas dosis de entre aproximadamente 0,1 mg/kg y 100-150 mg/kg.

[0462] El compuesto se puede administrar a un individuo de acuerdo con un régimen de dosificación eficaz durante un periodo de tiempo o duración deseado, tal como al menos aproximadamente un mes, al menos aproximadamente 2 meses, al menos aproximadamente 3 meses, al menos aproximadamente 6 meses, o al menos aproximadamente 12 meses o más, que en algunas variaciones puede ser durante toda la vida del individuo.

MÉTODOS DE TRATAMIENTO

[0463] En este documento se proporciona un método para modular APOL1 en una célula, que comprende exponer la célula a una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), fórmula (I'), fórmula (II), o cualquier variación o modalidad de este, como se describe en otra parte de este documento, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores. En este documento también se proporciona un método para modular APOL1 en una célula, que comprende exponer la célula a una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), fórmula (I'), fórmula (II), o cualquier variación o modalidad de este, como se describe en otra parte de este documento, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. También se incluyen formas isotópicamente marcadas de cualquiera de los anteriores, incluidos, entre otros, formas deuteradas o tritiadas (en donde al menos un hidrógeno se reemplaza por al menos un deuterio, o tritio) de cualquiera de los compuestos específicos detallados en este documento.

[0464] En este documento se proporciona un método para inhibir APOL1 en una célula, que comprende exponer la célula a una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), fórmula (I'), fórmula (II), o cualquier variación o modalidad de este, como se describe en otra parte de este documento, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores. En este documento también se proporciona un método para inhibir APOL1 en una célula, que comprende exponer la célula a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), fórmula (I'), fórmula (II), o cualquier variación o modalidad de este, como se describe en otra parte de este documento, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0465] En este documento se proporciona un método para inhibir APOL1 en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), fórmula (I'), o cualquier variación o modalidad de este, como se describe en otra parte de este documento, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores. En este documento también se proporciona un método para inhibir APOL1 en un individuo, que comprende administrar al individuo una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), fórmula (I'), fórmula (II), o cualquier variación o modalidad de este, como se describe en otra parte de este documento, o

un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0466] En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en este documento inhiben APOL1 a una concentración de menos de 10 μM, menos de 1 μM, menos de 0,5 μM, o menos de 0,1 μM. En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en este documento inhiben APOL1 a una concentración de 1 a 10 μM, 0,01 a 1 μM, o 0,01 a 10 μM.

[0467] En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en este documento reducen la muerte celular causada por la sobreexpresión de APOL1. En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en este documento reducen la muerte celular causada por la sobreexpresión de APOL1 a una concentración de menos de 10 μM, menos de 1 μM, menos de 0,5 μM, o menos de 0,1 μM. En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en este documento reducen la muerte celular causada por la sobreexpresión de APOL1 a una concentración de 1 a 10 μM, 0,01 a 1 μM, o 0,01 a 10 μM.

[0468] En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en este documento tienen una EC_{50} de menos de 1 μM, menos de 0,5 μM, o menos de 0,1 μM. En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en este documento tienen una EC_{50} de 1 a 10 μM, 0,01 a 1 μM, o 0,01 a 10 μM.

[0469] En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en este documento tienen una AC_{50} de menos de 1 μM, menos de 0,5 μM, o menos de 0,1 μM. En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en este documento tienen una AC_{50} de 1 a 10 μM, 0,01 a 1 μM, o 0,01 a 10 μM. En algunas modalidades, el valor AC_{50} refleja la capacidad del compuesto para prevenir la entrada de calcio mediante la inhibición de APOL1.

[0470] En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en este documento inhiben un canal catiónico. En algunas modalidades, los compuestos de la presente divulgación inhiben un canal de calcio. En algunas modalidades, los compuestos de la presente divulgación reducen el transporte de calcio.

[0471] En este documento se proporciona un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección mediada por APOL1 en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), fórmula (I'), fórmula (II), o cualquier variación o modalidad de este, como se describe en otra parte de este documento, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores. En este documento también se proporciona un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección mediada por APOL1 en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), fórmula (I'), fórmula (II), o cualquier variación o modalidad de este, como se describe en otra parte de este documento, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0472] En este documento se proporciona un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección renal en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente

eficaz de un compuesto de fórmula (I), fórmula (I'), fórmula (II), o cualquier variación o modalidad de este, como se describe en otra parte de este documento, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores. En este documento también se proporciona un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección renal en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), fórmula (I'), fórmula (II), o cualquier variación o modalidad de este, como se describe en otra parte de este documento, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0473] En algunas modalidades, el individuo tiene una enfermedad renal crónica. En algunas modalidades, el individuo padece enfermedad renal atribuida a la hipertensión. En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección renal es una enfermedad, trastorno o afección renal mediada por APOL1. En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección renal se selecciona del grupo que consiste en glomeruloesclerosis focal y segmentaria (FSGS), enfermedad renal atribuida a hipertensión, nefropatía viral, nefropatía asociada a COVID-19, nefropatía asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (HIVAN), nefropatía falciforme, nefritis lúpica y enfermedad renal diabética.

[0474] En este documento también se proporciona un método para tratar un trastorno mediado por APOL1, tal como preeclampsia y sepsis, que comprende administrar al individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), fórmula (I'), fórmula (II), o cualquier variación o modalidad de este, como se describe en otra parte de este documento, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, el individuo está genéticamente predispuesto a desarrollar el trastorno mediado por APOL1.

[0475] En este documento también se proporciona un método para retrasar el desarrollo de la pérdida progresiva de aloinjertos renales en un receptor de trasplante de riñón, que comprende administrar al receptor de trasplante de riñón una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), fórmula (I'), o cualquier variación o modalidad de este, como se describe en otra parte de este documento, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, el receptor de trasplante de riñón recibe un riñón de un donante de genotipo APOL1 de alto riesgo. En algunas modalidades, al receptor de trasplante de riñón se le administra una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto durante un período de tiempo antes de recibir el trasplante de riñón. En algunas modalidades, al receptor de trasplante de riñón se le administra una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto después de recibir el trasplante de riñón.

[0476] En este documento se proporciona un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección renal en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), fórmula (I'), fórmula (II), o cualquier variación o modalidad de este, como se describe en otra parte de este documento, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal

farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde el individuo tiene una mutación de APOL1. En este documento también se proporciona un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección renal en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), fórmula (I'), fórmula (II), o cualquier variación o modalidad de este, como se describe en otra parte de este documento, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde el individuo tiene una mutación de APOL1.

[0477] Los compuestos proporcionados en este documento también pueden usarse en un método para retrasar el desarrollo de una enfermedad, trastorno o afección mediada por APOL1, que comprende administrar un compuesto de fórmula (I), fórmula (I'), fórmula (II), o cualquier variación o modalidad de este, como se describe en otra parte de este documento, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, a un individuo que tiene riesgo de desarrollar una enfermedad, trastorno, o afección mediada por APOL1. En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección mediada por APOL1 es preeclampsia o sepsis y el individuo tiene dos alelos de APOL1 de riesgo. En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección mediada por APOL1 es una enfermedad renal crónica y el individuo tiene cualquier combinación binaria de los alelos de APOL1 de riesgo G1 y G2. En algunas modalidades, la enfermedad renal crónica es glomerulosclerosis focal y segmentaria (FSGS), enfermedad renal atribuida a hipertensión, nefropatía asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (HIVAN), enfermedad renal atribuida a hipertensión, nefropatía falciforme, nefropatía viral, nefropatía asociada a COVID-19, nefritis lúpica y enfermedad renal diabética, o nefropatía asociada a APOL1. Los compuestos proporcionados en este documento también se pueden usar en un método para retrasar el desarrollo de pérdida progresiva de aloinjerto renal en un individuo que ha recibido un trasplante de riñón de un donante de genotipo APOL1 de alto riesgo.

[0478] En algunas modalidades, el individuo tiene una mutación de ganancia de función en APOL1. En algunas modalidades, el individuo tiene un alelo APOL1 de riesgo. En algunas modalidades, el alelo APOL1 de riesgo es una variante de sentido erróneo. En algunas modalidades, el alelo APOL1 de riesgo es una variante G1. En algunas modalidades, la variante G1 es $G1^{G}$ (p.S342 G) o $G1^{M}$ (p.I384 M). En algunas modalidades, el alelo APOL1 de riesgo es una variante G2. En algunas modalidades, la variante G2 es NYK388–389K. En algunas modalidades, la variante de APOL1 de riesgo es una mutación en el dominio de unión asociado a la resistencia sérica (SRA) de la proteína APOL1. En algunas modalidades, el individuo tiene dos alelos APOL1 de riesgo.

[0479] En este documento también se proporciona un método para inhibir APOL1 en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), fórmula (I'), fórmula (II), o cualquier variación o modalidad de este, como se describe en otra parte de este documento, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera

de los anteriores.

[0480] En este documento también se proporciona un prevenir fallas renales en un individuo, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), fórmula (I'), fórmula (II), o cualquier variación o modalidad de este, como se describe en otra parte de este documento, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores al individuo. En algunas modalidades, el compuesto previene la necrosis del tejido. En algunas modalidades, el compuesto previene la apoptosis. En algunas modalidades, el compuesto reduce la inflamación.

[0481] En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en este documento reducen o eliminan uno o más síntomas de una enfermedad renal. En algunas modalidades, los compuestos reducen las náuseas, los vómitos, la pérdida de apetito, la fatiga y la debilidad, los problemas de sueño, los problemas de frecuencia urinaria, las punzadas y calambres musculares, la hinchazón, la picazón, el dolor de pecho, la dificultad para respirar y/o la presión arterial alta.

[0482] En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en el este documento reducen la tasa de daño renal y/o la evolución del daño renal. En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en el este documento reducen la tasa de fallo renal. En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en el este documento revierten el daño renal. En algunas modalidades, los compuestos reducen la necesidad de diálisis. En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en el este documento retrasan la necesidad de diálisis al menos un mes, al menos dos meses, al menos tres meses o al menos un año.

[0483] En algunas modalidades, los compuestos reducen la tasa o retrasan la necesidad de un trasplante de riñón. Por ejemplo, en algunas modalidades, los compuestos proporcionados en el este documento retrasan la necesidad de un trasplante de riñón al menos un mes, al menos dos meses, al menos tres meses o al menos un año. En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en este documento eliminan la necesidad de un trasplante de riñón.

[0484] En algunas modalidades, el individuo tiene enfermedad renal crónica en etapa 1, etapa 2, etapa 3A, etapa 3B, etapa 4 o etapa 5. En algunas modalidades, la función renal se evalúa utilizando una prueba de función renal de tasa de filtración glomerular estimada (eGFR).

[0485] Los compuestos y composiciones que comprenden los compuestos proporcionados en el este documento también se pueden usar en un método para retrasar o prevenir la proteinuria donde el método comprende administrar el compuesto, o cualquier variación o modalidad de este, como se describe en otra parte de este documento, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, a un individuo. En un aspecto, los métodos de este documento comprenden prevenir o reducir la proteína en la orina, por ejemplo, proteinuria. En algunas modalidades, los métodos proporcionados en el este documento previenen la proteinuria. En algunas modalidades, los métodos reducen la proteinuria. En algunas modalidades, los métodos proporcionados en el este documento previenen la albuminuria. En algunas modalidades, los métodos reducen la albuminuria. En algunas modalidades, los

métodos reducen la albúmina en la orina. En algunas modalidades, la albúmina en orina se reduce en al menos aproximadamente 50 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 80 %, o aproximadamente 90 %, o más. En algunas modalidades, la albúmina en orina se reduce en al menos aproximadamente 50 %. En algunas modalidades, la albúmina en orina se reduce en al menos aproximadamente 60 %. En algunas modalidades, la albúmina en orina se reduce en al menos aproximadamente 70 %. En algunas modalidades, la albúmina en orina se reduce en al menos aproximadamente 80 %. En algunas modalidades, la albúmina en orina se reduce en al menos aproximadamente 90 %. En algunas modalidades, la reducción de la albúmina en orina depende de la dosis. En algunas modalidades, los métodos proporcionados en este documento reducen la proporción albúmina/creatina en la orina. En algunas modalidades, la proporción albúmina/creatina en orina se reduce en al menos aproximadamente 50 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 80 %, o aproximadamente 90 %, o más. En algunas modalidades, la proporción albúmina/creatina en orina se reduce en al menos aproximadamente 50 %. En algunas modalidades, la proporción albúmina/creatina en orina se reduce en al menos aproximadamente 60 %. En algunas modalidades, la proporción albúmina/creatina en orina se reduce en al menos aproximadamente 70 %. En algunas modalidades, la proporción albúmina/creatina en orina se reduce en al menos aproximadamente 80 %. En algunas modalidades, la proporción albúmina/creatina en orina se reduce en al menos aproximadamente 90 %. En algunas modalidades, la reducción de la proporción albúmina/creatina en orina depende de la dosis. En algunas modalidades, la reducción y/o las proporciones se miden según los ensayos detallados en el este documento. En cualquiera de los métodos antes mencionados, el individuo es un individuo que lo necesita, tal como un individuo que tiene una enfermedad, trastorno o afección mediada por APOL1. En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección mediada por APOL1 es una enfermedad renal. En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección mediada por APOL1 es una enfermedad renal crónica. En algunas modalidades, el individuo padece enfermedad renal atribuida a la hipertensión. En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección renal se selecciona del grupo que consiste en glomeruloesclerosis focal y segmentaria (FSGS), enfermedad renal atribuida a hipertensión, nefropatía viral, nefropatía asociada a COVID-19, nefropatía asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (HIVAN), nefropatía falciforme, nefritis lúpica y enfermedad renal diabética.

[0486] En algunas modalidades, la administración es administración oral.

KITS

[0487] La presente divulgación proporciona además kits para llevar a cabo los métodos de la invención. Los kits pueden comprender un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este como se describe en el este documento y un envase adecuado. Los kits pueden comprender uno o más recipientes que comprendan cualquier compuesto descrito en el este documento. En un aspecto, un kit incluye un compuesto de la divulgación o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y una etiqueta y/o instrucciones para el uso

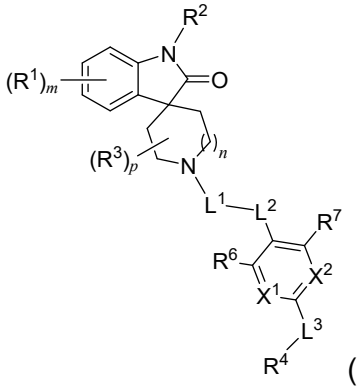
del compuesto en el tratamiento de una enfermedad o trastorno descrito en el este documento. Los kits pueden comprender una forma farmacéutica unitaria del compuesto.

[0488] En este documento se proporcionan kits, que comprenden (i) un compuesto de fórmula (I), fórmula (I'), fórmula (II), o cualquier variación o modalidad de este, como se describe en otra parte de este documento, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, y (ii) instrucciones para usar en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección mediada por APOL1 en un individuo que lo necesita. En este documento también se proporcionan kits, que comprenden (i) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o cualquier variación o modalidad de este, como se describe en otra parte de este documento, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y (ii) instrucciones para usar en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección mediada por APOL1 en un individuo que lo necesita.

[0489] También se proporcionan elementos de fabricación, en donde el elemento de fabricación comprende un compuesto de fórmula (I), fórmula (I'), fórmula (II), o cualquier variación o modalidad de estos, como se describe en otra parte de este documento, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en un recipiente adecuado. En este documento también se proporcionan elementos de fabricación, que comprenden una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), fórmula (I'), fórmula (II), o cualquier variación o modalidad de este, como se describe en otra parte de este documento, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en un recipiente adecuado. El recipiente puede ser un vial, un frasco, una ampolla, una jeringa precargada, o una bolsa intravenosa.

MODALIDADES ENUMERADAS

[0490] Modalidad 1A. Un compuesto de fórmula (I):



(I),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

m es un número entero de 0 a 4;

n es un número entero de 0 a 2;

p es un número entero de 0 a 10;

R^1, si está presente, en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, -CN, alcoxi C_{1-6}, o alquilo -C_{1-6}, en donde

el alcoxi C_{1-6} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, y

el alquilo C_{1-6} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

R^2 es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo de 3-15 miembros, en donde

el alquilo C_{1-6} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, -NH_2 o alcoxi C_{1-6}, y

el cicloalquilo C_{3-10} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH;

R^3, si está presente, es alquilo C_{1-6};

L^1 es alquileno C_{1-6}, en donde el alquileno C_{1-6} de L^1 está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}, y en donde el alquilo C_{1-6} está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más -OH o alcoxi C_{1-6};

L^2 es O o N(R^x), en donde R^x es H o alquilo C_{1-6}; y

cualquiera de

(1) L^3 está ausente o es O, cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 3-10 miembros, o alquileno C_{1-6}, en donde

el alquileno C_{1-6} de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}, y

el heterociclilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más –OH;

X^1 y X^2 son cada uno independientemente N o C(R^5); y

R^4 es:

(i) -$S(O)_2$-R^a;

(ii) heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6};

(iii) -N(R^d)$_2$, en donde R^d es independientemente en cada aparición H, alquilo C_{1-6}, o -$S(O)_2$-R^a, en donde el alquilo C_{1-6} de R^d está opcionalmente sustituido con uno o más –OH,

(iv) -NS(O)-(alquilo C_{1-6})$_2$, en donde el alquilo C_{1-6} de R^d está opcionalmente sustituido con uno o más –OH,

(v) -C(O)-N(R^e)$_2$ en donde R^e es independientemente en cada aparición H, alquilo C_{1-6}, o heterociclo de 3-10 miembros, en donde el heterociclo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más oxo, o ambos R^e junto con el N al que están unidos se toman juntos para formar un heterociclilo de 3-10 miembros, en donde el heterociclilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más halo, oxo, - OH, NH_2, NH-$S(O)_2$-R^a, o -$S(O)_2$-R^a,

(vi) heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6} u oxo,

(vii) -S(O)-N(alquilo C_{1-6})-(alquilo C_{1-6}),

(viii) –CN;

o

(2) L^3 está ausente; y

uno de X^1 y X^2 es N o C(R^5); y

el otro de X^1 y X^2 es N o C que se toma junto con R^4, y los átomos a los que están unidos, para formar un heterociclilo de 5-10 miembros o un heteroarilo de 5-20 miembros, en donde

el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde R^b, independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en halo, oxo, alquilo C_{1-6}, -C(O)-alquilo C_{1-6}, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)-N(alquilo C_{1-6})$_2$, -$S(O)_2$-R^a, cicloalquilo C_{3-10}, y heterociclilo de 3-10 miembros, en donde

el alquilo C_{1-6} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más halo, OH, o -$S(O)_2$-alquilo C_{1-6}, y

el cicloalquilo C_{3-10} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, y

el heteroarilo de 5-20 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^c, en donde R^c, independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-6}, -C(O)-alquilo C_{1-6}, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)-N(alquilo C_{1-6})$_2$, -$S(O)_2$-R^a, cicloalquilo C_{3-10}, y heterociclilo de 3-10 miembros, en donde

el alquilo C_{1-6} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -$S(O)_2$-alquilo C_{1-6}, y

el cicloalquilo C_{3-10} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -OH;

R^a es, independientemente en cada aparición:

(i) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, -$S(O)_2$-alquilo C_{1-6}o -N(alquilo C_{1-6})-C(O)-alquilo C_{1-6}, o

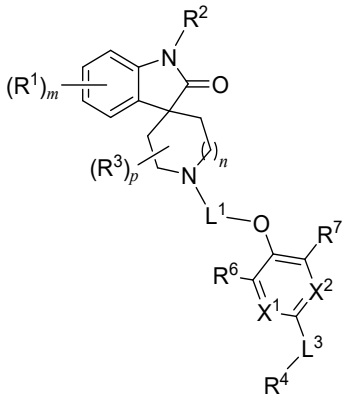
(ii) cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno o más -OH, -$C(O)_2$-alquilo C_{1-6}, -C(O)-NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)-N(alquilo C_{1-6})$_2$, o –C(O)-heterociclilo C_{3-10}, o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, o

(iii) heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6};

R^5 es, independientemente en cada aparición, H, halo, -CN, heterociclilo de 3-10 miembros, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, u -OH y en donde el alcoxi C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halo; y

R^6 y R^7 son cada uno independientemente H o halo.

[0491] Modalidad 2A. El compuesto de la modalidad 1A, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde L^2 es O, tal como un compuesto de fórmula (I-A):



(I-A),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

[0492] Modalidad 3A. El compuesto de cualquiera de la modalidad 1A o modalidad 2A, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde es *n* es 1, o 2.

[0493] Modalidad 4A. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1A-3A, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^2 es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, o heterociclilo de 3-15 miembros, en donde el alquilo C_{1-6} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, $-NH_2$, o alcoxi C_{1-6}, y el cicloalquilo C_{3-10} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH.

[0494] Modalidad 5A. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1A-4A, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m* es 0, 1, o 2.

[0495] Modalidad 6A. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1A-5A, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^1 es halo, -CN, o -alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo.

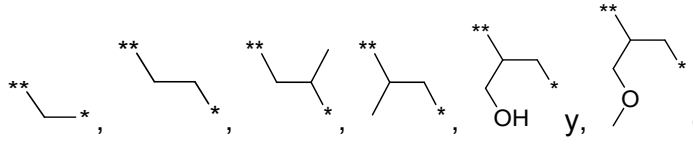
[0496] Modalidad 7A. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1A-6A, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *p* es 0 o 1.

[0497] Modalidad 8A. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1A-7A, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^3 es alquilo C_{1-6}.

[0498] Modalidad 9A. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1A-8A, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde L^1 es alquileno C_{1-6}, en donde el alquileno C_{1-6} de L^1 está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con -OH o alcoxi C_{1-6}.

[0499] Modalidad 10A. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1A-9A, o un

estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores,

en donde L^1 se selecciona del grupo que consiste en  , y, en donde, para cada L^1, ***** indica el punto de unión a L^2 y ****** indica el punto de unión al resto de la molécula.

[0500] Modalidad 11A. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1A-10A, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde L^2 es O.

[0501] Modalidad 12A. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1A-11A, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde L^3 está ausente.

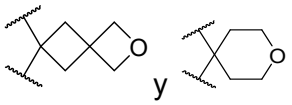
[0502] Modalidad 13A. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1A-12A, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde L^3 es -O-, cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 3-10 miembros, o alquileno C_{1-6}, en donde

el alquileno C_{1-6} de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6},

el heterociclilo de miembros cicloalquilo C_{3-10} de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más –OH, y

el heterociclilo de 3-10 miembros de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más –OH.

[0503] Modalidad 14A. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1A-11A, y 13A o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores,

en donde L^3 se selecciona del grupo que consiste en -O-,  , y  .

[0504] Modalidad 15A. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1A-14A o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^4 es $S(O)_2$-R^a, heteroarilo de 5-10 miembros, -$N(R^d)_2$, -NS(O)-(alquilo C_{1-3})$_2$, -C(O)-$N(R^e)_2$, heterociclilo de 3-6 miembros, -S(O)(N-alquilo C_{1-3})-(alquilo C_{1-3}), o -CN, en donde

el heteroarilo de 5-20 miembros de R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}, y

el heterociclilo de 3-6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más oxo o alquilo C_{1-6};

[0505] Modalidad 16A. El compuesto de la modalidad 15A, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^a es alquilo C_{1-6}, es cicloalquilo C_{3-10}, o es heterociclilo de 3-10 miembros, en donde

el alquilo C_{1-6} de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, -$S(O)_2$-alquilo C_{1-6},

o -N(alquilo C_{1-6})-C(O)-alquilo C_{1-6},

el cicloalquilo C_{3-10} de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, $C(O)_2$-alquilo C_{1-6}, -C(O)-NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)-N(alquilo $C_{1-6})_2$, –C(O)-heterociclilo C_{3-10} o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, y

el heterociclilo de 3-10 miembros de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6};

[0506] Modalidad 17A. El compuesto de la modalidad 15A, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde cada uno de R^d es independientemente H, alquilo C_{1-6}, o -$S(O)_2$-R^a, en donde el alquilo C_{1-6} de R^d está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, y en donde R^a es alquilo C_{1-6}.

[0507] Modalidad 18A. El compuesto de la modalidad 15A, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde cada uno de R^e es independientemente H, alquilo C_{1-6}, o heterociclo de 3-10 miembros, en donde el heterociclo de 3-6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más oxo.

[0508] Modalidad 19A. El compuesto de la modalidad 15A o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde ambos R^e junto con el N al que están unidos se toman juntos para formar un heterociclilo de 3-10 miembros, en donde el heterociclilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más halo, oxo, -OH, -NH_2, -NH-$S(O)_2$-R^a, o -$S(O)_2$-R^a, en donde R^a es alquilo C_{1-6}.

[0509] Modalidad 20A. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1A-19A, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde cada uno de X^1 y X^2 es C(R^5).

[0510] Modalidad 21A. Tl compuesto de cualquiera de las modalidades 1A-19A, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde cada uno de X^1 y X^2 es N y el otro es C(R^5).

[0511] Modalidad 22A. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1A-19A, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde uno de X^1 y X^2 es CR^5, y el otro de X^1 y X^2 es C que se toma junto con R^4, y los átomos a los que están unidos, para formar un heterociclilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de R^b.

[0512] Modalidad 23A. El compuesto de la modalidad 22A, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^b es halo, oxo, alquilo C_{1-6}, -C(O)-alquilo C_{1-6}, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)-N(alquilo $C_{1-6})_2$, -$S(O)_2$-R^a, cicloalquilo C_{3-10}, y heterociclilo de 3-10 miembros, en donde el alquilo C_{1-6} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más halo, OH, o -$S(O)_2$-alquilo C_{1-6}, y el cicloalquilo C_{3-10} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más -OH.

[0513] Modalidad 24A. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1A-19A, o un estereoisómero

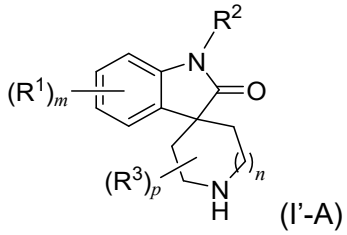
o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde uno de X^1 y X^2 es CR^5, y el otro de X^1 y X^2 es C que se toma junto con R^4, y los átomos a los que están unidos, para formar un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de R^c.

[0514] Modalidad 25A. El compuesto de la modalidad 24A, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^c es halo, alquilo C_{1-6}, -C(O)-alquilo C_{1-6}, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)-N(alquilo C_{1-6})$_2$, -$S(O)_2$-R^a, cicloalquilo C_{3-10}, y heterociclilo de 3-10 miembros, en donde el alquilo C_{1-6} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -$S(O)_2$-alquilo C_{1-6}, y el cicloalquilo C_{3-10} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -OH.

[0515] Modalidad 26A. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1A-25A, o un estereoisómero o tautómero de este o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^5 es, independientemente en cada aparición, H, halo, -CN, heterociclilo de 3-10 miembros, alquilo C_{1-6}, o alcoxi C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, u -OH y en donde el alcoxi C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halo.

[0516] Modalidad 27A. El compuesto de la modalidad 1A, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde el compuesto, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, se selecciona de los Compuestos 1-273 de la Tabla 1.

[0517] Modalidad 29A. Un método para preparar un compuesto de la modalidad 1A, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, que comprende un paso de hacer reaccionar un compuesto de fórmula I'-A:



(I'-A)

en donde:

m es un número entero de 0 a 4;

n es un número entero de 0 a 2;

p es un número entero de 0 a 10;

R^1, si está presente, en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, -CN, alcoxi C_{1-6} o alquilo -C_{1-6}, en donde

el alcoxi C_{1-6} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, y

el alquilo C_{1-6} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

R^2 es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo de 3-15 miembros, en donde

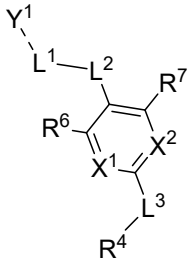
el alquilo C_{1-6} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, -NH_2 o alcoxi C_{1-6}, y

el cicloalquilo C_{3-10} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH; y

R^3, si está presente, es alquilo C_{1-6};

con:

un compuesto de fórmula (I'-B):



(I'-B)

en donde:

la línea discontinua representa un enlace simple o doble;

Y^1 es halo, oxo o un éster de sulfonato

L^1 es alquileno C_{1-6}, en donde el alquileno C_{1-6} de L^1 está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}, y en donde el alquilo C_{1-6} está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más -OH o alcoxi C_{1-6};

L^2 es O o $N(R^x)$, en donde R^x es H o alquilo C_{1-6}; y

cualquiera de

(1) L^3 está ausente o es O, cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 3-10 miembros, o alquileno C_{1-6}, en donde el alquileno C_{1-6} de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}, y

el heterociclilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más –OH;

X^1 y X^2 son cada uno independientemente N o $C(R^5)$; y

R^4 es:

(i) $-S(O)_2-R^a$;

(ii) heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6};

(iii) $-N(R^d)_2$, en donde R^d es independientemente en cada aparición H, alquilo C_{1-6}, o $-S(O)_2-R^a$, en donde el alquilo C_{1-6} de R^d está opcionalmente sustituido con uno o más –OH,

(iv) -NS(O)-(alquilo $C_{1-6})_2$, en donde el alquilo C_{1-6} de R^d está opcionalmente sustituido con uno o más –OH,

(v) $-C(O)-N(R^e)_2$ en donde R^e es independientemente en cada aparición H, alquilo C_{1-6}, o heterociclo de 3-10 miembros, en donde el heterociclo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más oxo, o ambos R^e junto con el N al que están unidos se toman juntos para formar un heterociclilo de 3-10 miembros, en donde el heterociclilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más halo, oxo, - OH, NH_2, $NH-S(O)_2-R^a$, o $-S(O)_2-R^a$,

(vi) heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6} u oxo,

(vii) -S(O)-N(alquilo C_{1-6})-(alquilo C_{1-6}),

(viii) –CN

o

(2) L^3 está ausente; y

uno de X^1 y X^2 es N o $C(R^5)$; y

el otro de X^1 y X^2 es N o C que se toma junto con R^4, y los átomos a los que están unidos, para formar un heterociclilo de 5-10 miembros o un heteroarilo de 5-20 miembros, en donde

el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde R^b, independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en halo, oxo, alquilo C_{1-6}, -C(O)-alquilo C_{1-6}, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)-N(alquilo C_{1-6})$_2$, -$S(O)_2$-R^a, cicloalquilo C_{3-10}, y heterociclilo de 3-10 miembros, en donde

el alquilo C_{1-6} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más halo, OH, o -$S(O)_2$-alquilo C_{1-6}, y

el cicloalquilo C_{3-10} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, y

el heteroarilo de 5-20 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^c, en donde R^c, independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-6}, -C(O)-alquilo C_{1-6}, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)-N(alquilo C_{1-6})$_2$, -$S(O)_2$-R^a, cicloalquilo C_{3-10}, y heterociclilo de 3-10 miembros, en donde

el alquilo C_{1-6} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -$S(O)_2$-alquilo C_{1-6}, y

el cicloalquilo C_{3-10} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -OH;

R^a es, independientemente en cada aparición:

(i) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, -$S(O)_2$-alquilo C_{1-6}o -N(alquilo C_{1-6})-C(O)-alquilo C_{1-6}, o

(ii) cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno o más -OH, -$C(O)_2$-alquilo C_{1-6}, -C(O)-NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)-N(alquilo C_{1-6})$_2$, o –C(O)-heterociclilo C_{3-10}, o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, o

(iii) heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6};

R^5 es, independientemente en cada aparición, H, halo, -CN, heterociclilo de 3-10 miembros, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, u -OH y en donde el alcoxi C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

R^6 y R^7 son cada uno independientemente H o halo;

para dar un compuesto de la modalidad 1, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

[0518] Modalidad 30A. El método de la modalidad 29A, en donde el compuesto de la modalidad 1 se prepara mediante un paso que comprende:

a) alquilación de una amina de fórmula (I'-A) con un compuesto de haluro de alquilo o éster de sulfonato de fórmula (I'-B) en presencia de una base inorgánica; o

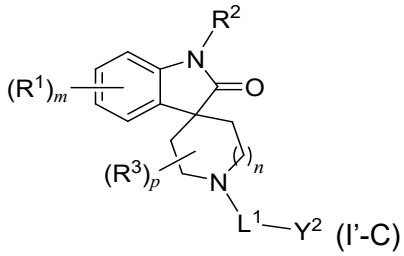
b) aminación reductora de una cetona de fórmula (I'-B) con una amina de fórmula (I'-A).

[0519] Modalidad 31A. El método de la modalidad 30A, en donde la base inorgánica se selecciona del

grupo que consiste en carbonato de potasio y bicarbonato de sodio.

[0520] Modalidad 32A. El método de la modalidad 30A, en donde la aminación reductora se produce bajo la acción de triacetoxiborohidruro de sodio, tetraiopropóxido de titanio y ácido acético.

[0521] Modalidad 33A. Un método para preparar un compuesto de la modalidad 1A, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, que comprende un paso de hacer reaccionar un compuesto de fórmula I'-C:



(I'-C)

en donde:

m es un número entero de 0 a 4;

n es un número entero de 0 a 2;

p es un número entero de 0 a 10;

R^1, si está presente, en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, -CN, alcoxi C_{1-6} o alquilo -C_{1-6}, en donde

el alcoxi C_{1-6} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, y

el alquilo C_{1-6} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

R^2 es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo de 3-15 miembros, en donde

el alquilo C_{1-6} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, $-NH_2$ o alcoxi C_{1-6}, y

el cicloalquilo C_{3-10} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH;

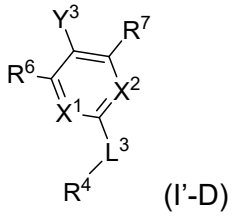
R^3, si está presente, es alquilo C_{1-6};

L^1 es alquileno C_{1-6}, en donde el alquileno C_{1-6} de L^1 está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}, y en donde el alquilo C_{1-6} está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más -OH o alcoxi C_{1-6}; y

Y^2 es halo, –OH o NH_2;

con:

un compuesto de fórmula (I'-D):



(I'-D)

en donde:

Y^3 es –OH o $NH(R^x)$, en donde R^x es H o alquilo C_{1-6}; y

cualquiera de

(1) L^3 está ausente o es O, cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 3-10 miembros, o alquileno C_{1-6}, en donde el alquileno C_{1-6} de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}, y
el heterociclilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más –OH;
X^1 y X^2 son cada uno independientemente N o $C(R^5)$; y
R^4 es:
(i) $-S(O)_2-R^a$;
(ii) heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6};
(iii) $-N(R^d)_2$, en donde R^d es independientemente en cada aparición H, alquilo C_{1-6}, o $-S(O)_2-R^a$, en donde el alquilo C_{1-6} de R^d está opcionalmente sustituido con uno o más –OH,
(iv) $-NS(O)-(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, en donde el alquilo C_{1-6} de R^d está opcionalmente sustituido con uno o más –OH,
(v) $-C(O)-N(R^e)_2$ en donde R^e es independientemente en cada aparición H, alquilo C_{1-6}, o heterociclo de 3-10 miembros, en donde el heterociclo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más oxo, o ambos R^e junto con el N al que están unidos se toman juntos para formar un heterociclilo de 3-10 miembros, en donde el heterociclilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más halo, oxo, - OH, NH_2, $NH-S(O)_2-R^a$, o $-S(O)_2-R^a$,
(vi) heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6} u oxo,
(vii) $-S(O)-N(\text{alquilo } C_{1-6})-(\text{alquilo } C_{1-6})$,
(viii) –CN;
o
(2) L^3 está ausente; y
uno de X^1 y X^2 es N o $C(R^5)$; y
el otro de X^1 y X^2 es N o C que se toma junto con R^4, y los átomos a los que están unidos, para formar un heterociclilo de 5-10 miembros o un heteroarilo de 5-20 miembros, en donde
el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde R^b, independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en halo, oxo, alquilo C_{1-6}, $-C(O)-$alquilo C_{1-6}, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-C(O)-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, $-S(O)_2-R^a$, cicloalquilo C_{3-10}, y heterociclilo de 3-10 miembros, en donde
el alquilo C_{1-6} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más halo, OH, o $-S(O)_2-$alquilo C_{1-6}, y
el cicloalquilo C_{3-10} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, y
el heteroarilo de 5-20 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^c, en donde R^c, independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-6}, $-C(O)-$alquilo C_{1-6}, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-C(O)-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, $-S(O)_2-R^a$, cicloalquilo C_{3-10}, y heterociclilo de 3-10 miembros, en donde
el alquilo C_{1-6} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más $-S(O)_2-$alquilo C_{1-6}, y

el cicloalquilo C_{3-10} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -OH;

R^a es, independientemente en cada aparición:

(i) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, -$S(O)_2$-alquilo C_{1-6}o -N(alquilo C_{1-6})-C(O)-alquilo C_{1-6}, o

(ii) cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno o más -OH, -$C(O)_2$-alquilo C_{1-6}, -C(O)-NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)-N(alquilo C_{1-6})$_2$, o –C(O)-heterociclilo C_{3-10}, o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, o

(iii) heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6};

R^5 es, independientemente en cada aparición, H, halo, -CN, heterociclilo de 3-10 miembros, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, u -OH y en donde el alcoxi C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halo; y

R^6 y R^7 son cada uno independientemente H o halo;

para dar un compuesto de la modalidad 1, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

[0522] Modalidad 34A. El método de la modalidad 33A, en donde el compuesto de la modalidad 1 se prepara mediante un paso que comprende:

a) acoplamiento de un compuesto de alcohol de fórmula (I'-C) con un compuesto de fenol de fórmula (I'-D), o una variante heterocíclica, en condiciones de reacción tipo Mitsunobu; o

b) reacción de un compuesto de haluro de alquilo de fórmula (I'-C) con un compuesto de fenol o amina de fórmula (I'-D), en presencia de un catalizador.

[0523] Modalidad 35A. El método de la modalidad 34A, en donde las condiciones de reacción de tipo Mitsunobi comprenden el acoplamiento de un compuesto de alcohol de fórmula (I'-C) con un compuesto de fenol de fórmula (I'-D), o una variante heterocíclica, en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de diisopropilo.

[0524] Modalidad 36A. El método de la modalidad 34A, en donde el catalizador es óxido de plata o carbonato de potasio.

[0525] Modalidad 37A. Una composición farmacéutica, que comprende: (i) un compuesto de cualquiera de las modalidades 1A-28A, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores; y (ii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0526] Modalidad 38A. Un método para modular APOL1 en una célula, que comprende exponer la célula a una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1A-28A, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica de la modalidad 37A.

[0527] Modalidad 39A. Un método para inhibir APOL1 en una célula, que comprende exponer la célula a una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las modalidades

1A-28A, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica de la modalidad 37A.

[0528] Modalidad 40A. Un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección mediada por APOL1 en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo un compuesto de cualquiera de las modalidades 1A-28A, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica de la modalidades 37A.

[0529] Modalidad 41A. El método de la modalidad 40A, en donde la enfermedad, trastorno o afección se selecciona del grupo que consiste en enfermedad renal crónica, glomeruloesclerosis focal y segmentaria (FSGS), enfermedad renal atribuida a hipertensión, nefropatía asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (HIVAN), nefropatía falciforme, nefritis lúpica, enfermedad renal diabética, nefropatía asociada a APOL1, nefropatía viral, nefropatía asociada a COVID-19, preeclampsia y sepsis.

[0530] Modalidad 42A. El método de la modalidad 40A o la modalidad 41A, en donde la enfermedad, trastorno o afección es una enfermedad renal.

[0531] Modalidad 43A. El método de cualquiera de las modalidades 40A-42A, en donde la enfermedad, trastorno o afección es una enfermedad renal crónica (CKD).

[0532] Modalidad 44A. Un método para retrasar el desarrollo de una enfermedad, trastorno o afección mediada por APOL1, que comprende administrar un compuesto de cualquiera de las modalidades 1A-28A, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica de la modalidad 37A, a un individuo que tiene riesgo de desarrollar una enfermedad, trastorno o afección mediada por APOL1.

[0533] Modalidad 45A. El método de la modalidad 44A, en donde la enfermedad, trastorno o afección mediada por APOL1 es una enfermedad renal.

[0534] Modalidad 46A. El método de la modalidad 44A o la modalidad 45A, en donde la enfermedad, trastorno o afección mediada por APOL1 es una enfermedad renal crónica.

[0535] Modalidad 47A. El método de la modalidad 44A, en donde la enfermedad, trastorno o afección mediada por APOL1 se selecciona del grupo que consiste en enfermedad renal crónica, glomeruloesclerosis focal y segmentaria (FSGS), enfermedad renal atribuida a hipertensión, nefropatía asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (HIVAN), nefropatía falciforme, nefritis lúpica, enfermedad renal diabética, nefropatía asociada a APOL1, nefropatía viral, nefropatía asociada a COVID-19, preeclampsia y sepsis.

[0536] Modalidad 48A. El método de cualquiera de las modalidades 40A-47A, en donde el individuo tiene una mutación de APOL1.

[0537] Modalidad 49A. El método de la modalidad 48A, en donde la mutación de APOL1 es una mutación de ganancia de función.

[0538] Modalidad 50A. El método de cualquiera de las modalidades 40A-49A, en donde se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1A-28A, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores,

o una composición farmacéutica de la modalidad 37A.

[0539] Modalidad 51A. Un kit, que comprende (i) un compuesto de cualquiera de las modalidades 1A-28A, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica de la modalidades 37A, y (ii) instrucciones para usar en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección mediada por APOL1 en un individuo que lo necesita.

[0540] Modalidad 52A. El kit de la modalidad 51A, en donde la enfermedad, trastorno o afección es una enfermedad renal.

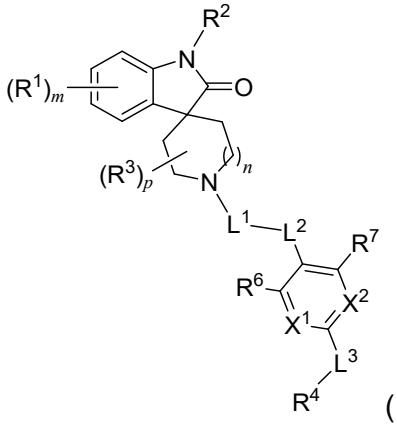
[0541] Modalidad 53A. El kit de la modalidad 51A o la modalidad 52A, en donde la enfermedad, trastorno o afección es una enfermedad renal crónica (CKD).

[0542] Modalidad 54A. El kit de cualquiera de las modalidades 51A-53A, en donde la enfermedad, trastorno o afección se selecciona del grupo que consiste en enfermedad renal crónica, glomeruloesclerosis focal y segmentaria (FSGS), enfermedad renal atribuida a hipertensión, nefropatía asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (HIVAN), nefropatía falciforme, nefritis lúpica, enfermedad renal diabética, nefropatía asociada a APOL1, nefropatía viral, nefropatía asociada a COVID-19, preeclampsia y sepsis.

[0543] Modalidad 55A. El kit de cualquiera de las modalidades 51A-54A, en donde el individuo tiene una mutación de APOL1.

[0544] Modalidad 56A. El kit de la modalidad 55A, en donde la mutación de APOL1 es una mutación de ganancia de función.

[0545] Modalidad 1B. Un compuesto de fórmula (I'):



(I'),

o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

m es un número entero de 0 a 4;

n es un número entero de 0 a 2;

p es un número entero de 0 a 10;

R^1, si está presente, en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, -CN, alcoxi C_{1-6}, o alquilo C_{1-6}, en donde

el alcoxi C_{1-6} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, y

el alquilo C_{1-6} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

R^2 es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo de 3-15 miembros, en donde

el alquilo C_{1-6} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, $-NH_2$ o alcoxi C_{1-6}, y

el cicloalquilo C_{3-10} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH;

R^3, si está presente, es alquilo C_{1-6};

L^1 es alquileno C_{1-6}, en donde el alquileno C_{1-6} de L^1 está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}, y en donde el alquilo C_{1-6} está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más -OH o alcoxi C_{1-6};

L^2 es O o $N(R^x)$, en donde R^x es H o alquilo C_{1-6}; y

cualquiera de

(1) L^3 está ausente o es O, cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 3-10 miembros, o alquileno C_{1-6}, en donde el cicloalquilo C_{3-10} está opcionalmente sustituido con uno o más –OH, o alquilo C_{1-6},

el alquileno C_{1-6} de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más –OH, o alquilo C_{1-6}, y

el heterociclilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más –OH;

X^1 y X^2 son cada uno independientemente N o $C(R^5)$; y

R^4 es:

(i) $-S(O)_2-R^a$;

(ii) heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6};

(iii) $-N(R^d)_2$, en donde R^d es independientemente en cada aparición H, alquilo C_{1-6}, o $-S(O)_2-R^a$, en donde el alquilo C_{1-6} de R^d está opcionalmente sustituido con uno o más –OH,

(iv) $-NS(O)-(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más –OH,

(v) $-C(O)-N(R^e)_2$ en donde R^e es independientemente en cada aparición H, alquilo C_{1-6}, o heterociclo de 3-10 miembros, en donde el heterociclo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más oxo, o ambos R^e junto con el N al que están unidos se toman juntos para formar un heterociclilo de 3-10 miembros, en donde el heterociclilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más halo, oxo, - OH, NH_2, $-NH-S(O)_2-R^a$, o $-S(O)_2-R^a$,

(vi) heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}, -OH, oxo o $-S(O)_2R^a$,

(vii) $-S(O)-N(\text{alquilo } C_{1-6})-(\text{alquilo } C_{1-6})$,

(viii) -CN,

(ix) $-(CH_2)_qOH$, en donde *q* es un número entero de 0-6,

(x) $-C(O)-\text{alquilo } C_{1-6}$, o

(xi) $-P(O)(\text{alquilo } C_{1-6})_2$;

o

(2) L^3 está ausente; y

uno de X^1 y X^2 es N o $C(R^5)$; y

el otro de X^1 y X^2 es N o C que se toma junto con R^4, y los átomos a los que están unidos, para formar un heterociclilo de 5-10 miembros o un heteroarilo de 5-20 miembros, en donde

el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde R^b, independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en halo, oxo, alquilo C_{1-6}, -C(O)-alquilo C_{1-6}, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)-N(alquilo C_{1-6})$_2$, -$S(O)_2$-R^a, cicloalquilo C_{3-10}, y heterociclilo de 3-10 miembros, en donde

el alquilo C_{1-6} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, OH, -$S(O)_2$-alquilo C_{1-6}, o cicloalquilo C_{3-10}, y

en donde el cicloalquilo C_{3-10} del alquilo C_{1-6} de R^b está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6} u -OH y

el cicloalquilo C_{3-10} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, cicloalquilo C_{3-10}, o alquilo C_{1-6}, y

en donde el alquilo C_{1-6} del cicloalquilo C_{3-10} de R^b está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más –OH, y

el heteroarilo de 5-20 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^c, en donde R^c, independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-6}, -C(O)-alquilo C_{1-6}, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)-N(alquilo C_{1-6})$_2$, -$S(O)_2$-R^a, cicloalquilo C_{3-10}, y heterociclilo de 3-10 miembros, en donde

el alquilo C_{1-6} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -$S(O)_2$-alquilo C_{1-6},

el cicloalquilo C_{3-10} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más –OH, o alquilo C_{1-6},

y el heterociclilo de 3-10 miembros de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, o alquilo C_{1-6}, y en donde el alquilo C_{1-6} de heterociclilo de 3-10 miembros de R^c está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más -OH;

R^a es, independientemente en cada aparición:

(i) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, -$S(O)_2$-alquilo C_{1-6}o -N(alquilo C_{1-6})-C(O)-alquilo C_{1-6},

(ii) cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno o más -OH, -$C(O)_2$-alquilo C_{1-6}, -C(O)-NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)-N(alquilo C_{1-6})$_2$, o –C(O)-heterociclilo C_{3-10}, o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, o

(iii) heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6};

R^5 es, independientemente en cada aparición, H, halo, -CN, heterociclilo de 3-10 miembros, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, u -OH y en donde el alcoxi C_{1-6} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo; y

R^6 y R^7 son cada uno independientemente H o halo.

[0546] Modalidad 15B. El compuesto de la modalidad 1B o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^4 es $S(O)_2$-R^a, heteroarilo

de 5-10 miembros, -N(R^d)$_2$, -NS(O)-(alquilo C_{1-3})$_2$, -C(O)-N(R^e)$_2$, heterociclilo de 3-6 miembros, -S(O)(N-alquilo C_{1-3})-(alquilo C_{1-3}), –CN, u -OH, en donde

el heteroarilo de 5-20 miembros de R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}, y

el heterociclilo de 3-6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más oxo o alquilo C_{1-6};

[0547] Modalidad 23B. El compuesto de la modalidad 1B, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde uno de X^1 y X^2 es CR^5, y el otro de X^1 y X^2 es C que se toma junto con R^4, y los átomos a los que están unidos, para formar un heterociclilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de R^b.

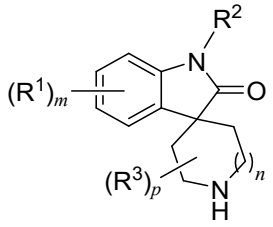
[0548] Modalidad 24B. El compuesto de la modalidad 23B, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^b es halo, oxo, alquilo C_{1-6}, -C(O)-alquilo C_{1-6}, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)-N(alquilo C_{1-6})$_2$, -S(O)$_2$-R^a, cicloalquilo C_{3-10}, y heterociclilo de 3-10 miembros, en donde el alquilo C_{1-6}de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más halo, OH, o -S(O)$_2$-alquilo C_{1-6}, y el cicloalquilo C_{3-10}de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, cicloalquilo C_{3-10}, o alquilo C_{1-6}.

[0549] Modalidad 25B. El compuesto de la modalidad 24B, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^c es halo, alquilo C_{1-6}, -C(O)-alquilo C_{1-6}, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)-N(alquilo C_{1-6})$_2$, -S(O)$_2$-R^a, cicloalquilo C_{3-10}, y heterociclilo de 3-10 miembros, en donde el alquilo C_{1-6} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -S(O)$_2$-alquilo C_{1-6}, y el cicloalquilo C_{3-10} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, o alquilo C_{1-6}.

MÉTODOS DE PREPARACIÓN

[0550] La presente divulgación proporciona además métodos para preparar los compuestos de la presente invención. En algún aspecto, se proporcionan en este documento métodos para preparar un compuesto de fórmula (II), o cualquier modalidad o variación de este, tal como un compuesto de fórmula (I'), (I), (I-A) (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), o (II-A), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

[0551] En algunas modalidades, un método para preparar un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, comprende un paso de hacer reaccionar un compuesto de fórmula I'-A:



(I'-A)

en donde:

m es un número entero de 0 a 4;

n es un número entero de 0 a 2;

p es un número entero de 0 a 10;

R^1, si está presente, en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, -CN, alcoxi C_{1-6}, o alquilo -C_{1-6}, en donde

el alcoxi C_{1-6} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, y

el alquilo C_{1-6} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

R^2 es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo de 3-15 miembros, en donde

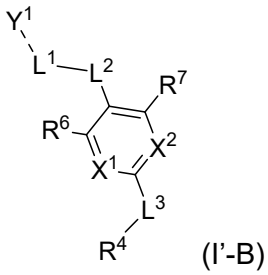
el alquilo C_{1-6} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, $-NH_2$ o alcoxi C_{1-6}, y

el cicloalquilo C_{3-10} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH; y

R^3, si está presente, es alquilo C_{1-6};

con:

un compuesto de fórmula (I'-B):



(I'-B)

en donde:

la línea discontinua representa un enlace simple o doble;

Y^1 es halo, oxo o un éster de sulfonato

L^1 es alquileno C_{1-6}, en donde el alquileno C_{1-6} de L^1 está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}, y en donde el alquilo C_{1-6} está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más -OH o alcoxi C_{1-6};

L^2 es O o N(R^x), en donde R^x es H o alquilo C_{1-6}; y

cualquiera de

(1) L^3 está ausente o es O, cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 3-10 miembros, o alquileno C_{1-6}, en donde el alquileno C_{1-6} de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}, y

el heterociclilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más –OH;

X^1 y X^2 son cada uno independientemente N o C(R^5); y

R^4 es:

(i) $-S(O)_2-R^a$,

(ii) heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6},

(iii) $-N(R^d)_2$, en donde R^d es independientemente en cada aparición H, alquilo C_{1-6}, o $-S(O)_2-R^a$, en donde el alquilo C_{1-6} de R^d está opcionalmente sustituido con uno o más –OH,

(iv) -NS(O)-(alquilo C_{1-6})$_2$, en donde el alquilo C_{1-6} de R^d está opcionalmente sustituido con uno o más –OH,

(v) -C(O)-N(R^e)$_2$ en donde R^e es independientemente en cada aparición H, alquilo C_{1-6}, o heterociclo de 3-10 miembros, en donde el heterociclo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más oxo, o ambos R^e junto con el N al que están unidos se toman juntos para formar un heterociclilo de 3-10 miembros, en donde el heterociclilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más halo, oxo, - OH, NH_2, NH-S(O)$_2$-R^a, o -S(O)$_2$-R^a,

(vi) heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6} u oxo,

(vii) -S(O)-N(alquilo C_{1-6})-(alquilo C_{1-6}), o

(viii) -CN;

o

(2) L^3 está ausente; y

uno de X^1 y X^2 es N o C(R^5); y

el otro de X^1 y X^2 es N o C que se toma junto con R^4, y los átomos a los que están unidos, para formar un heterociclilo de 5-10 miembros o un heteroarilo de 5-20 miembros, en donde

el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde R^b, independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en halo, oxo, alquilo C_{1-6}, -C(O)-alquilo C_{1-6}, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)-N(alquilo C_{1-6})$_2$, -S(O)$_2$-R^a, cicloalquilo C_{3-10}, y heterociclilo de 3-10 miembros, en donde

el alquilo C_{1-6} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más halo, OH, o -S(O)$_2$-alquilo C_{1-6}, y

el cicloalquilo C_{3-10} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, y

el heteroarilo de 5-20 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^c, en donde R^c, independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-6}, -C(O)-alquilo C_{1-6}, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)-N(alquilo C_{1-6})$_2$, -S(O)$_2$-R^a, cicloalquilo C_{3-10}, y heterociclilo de 3-10 miembros, en donde

el alquilo C_{1-6} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -S(O)$_2$-alquilo C_{1-6}, y

el cicloalquilo C_{3-10} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -OH;

R^a es, independientemente en cada aparición:

(i) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, -S(O)$_2$-alquilo C_{1-6}o -N(alquilo C_{1-6})-C(O)-alquilo C_{1-6}, o

(ii) cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno o más -OH, -C(O)$_2$-alquilo C_{1-6}, -C(O)-NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)-N(alquilo C_{1-6})$_2$, o –C(O)-heterociclilo C_{3-10}, o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, o

(iii) heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6};

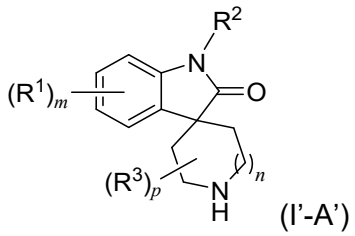
R^5 es, independientemente en cada aparición, H, halo, -CN, heterociclilo de 3-10 miembros, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, u -OH y en

donde el alcoxi C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

R^6 y R^7 son cada uno independientemente H o halo;

para dar un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

[0552] En algunas modalidades, un método para preparar un compuesto de fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, comprende un paso de hacer reaccionar un compuesto de fórmula I'-A:



(I'-A')

en donde:

m es un número entero de 0 a 4;

n es un número entero de 0 a 2;

p es un número entero de 0 a 10;

R^1, si está presente, en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, -CN, alcoxi C_{1-6}, o alquilo -C_{1-6}, en donde

el alcoxi C_{1-6} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, y

el alquilo C_{1-6} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

R^2 es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo de 3-15 miembros, en donde

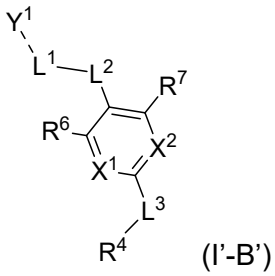
el alquilo C_{1-6} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, $-NH_2$ o alcoxi C_{1-6}, y

el cicloalquilo C_{3-10} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH; y

R^3, si está presente, es alquilo C_{1-6};

con:

un compuesto de fórmula (I'-B'):



(I'-B')

en donde:

la línea discontinua representa un enlace simple o doble;

Y^1 es halo, oxo o un éster de sulfonato

L^1 es alquileno C_{1-6}, en donde el alquileno C_{1-6} de L^1 está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6},

y en donde el alquilo C_{1-6} está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más -OH o alcoxi C_{1-6};

L^2 es O o $N(R^x)$, en donde R^x es H o alquilo C_{1-6}; y

cualquiera de

(1) L^3 está ausente o es O, cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 3-10 miembros, o alquileno C_{1-6}, en donde el cicloalquilo C_{3-10} está opcionalmente sustituido con uno o más –OH, o alquilo C_{1-6},

el alquileno C_{1-6} de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más –OH, o alquilo C_{1-6}, y

el heterociclilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más –OH;

X^1 y X^2 son cada uno independientemente N o $C(R^5)$; y

R^4 es:

(i) $-S(O)_2-R^a$;

(ii) heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6};

(iii) $-N(R^d)_2$, en donde R^d es independientemente en cada aparición H, alquilo C_{1-6}, o $-S(O)_2-R^a$, en donde el alquilo C_{1-6} de R^d está opcionalmente sustituido con uno o más –OH,

(iv) $-NS(O)-(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más –OH,

(v) $-C(O)-N(R^e)_2$ en donde R^e es independientemente en cada aparición H, alquilo C_{1-6}, o heterociclo de 3-10 miembros, en donde el heterociclo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más oxo, o ambos R^e junto con el N al que están unidos se toman juntos para formar un heterociclilo de 3-10 miembros, en donde el heterociclilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más halo, oxo, - OH, NH_2, $-NH-S(O)_2-R^a$, o $-S(O)_2-R^a$,

(vi) heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}, -OH, oxo o $-S(O)_2R^a$,

(vii) $-S(O)-N(\text{alquilo } C_{1-6})-(\text{alquilo } C_{1-6})$,

(viii) -CN,

(ix) $-(CH_2)_qOH$, en donde *q* es un número entero de 0-6,

(x) $-C(O)-\text{alquilo } C_{1-6}$, o

(xi) $-P(O)(\text{alquilo } C_{1-6})_2$;

o

(2) L^3 está ausente; y

uno de X^1 y X^2 es N o $C(R^5)$; y

el otro de X^1 y X^2 es N o C que se toma junto con R^4, y los átomos a los que están unidos, para formar un heterociclilo de 5-10 miembros o un heteroarilo de 5-20 miembros, en donde

el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde R^b, independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en halo, oxo, alquilo C_{1-6}, $-C(O)-\text{alquilo } C_{1-6}$, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-C(O)-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, $-S(O)_2-R^a$, cicloalquilo C_{3-10}, y heterociclilo de 3-10 miembros, en donde

el alquilo C_{1-6} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, OH, -$S(O)_2$-alquilo C_{1-6}, o cicloalquilo C_{3-10}, y

en donde el cicloalquilo C_{3-10} del alquilo C_{1-6} de R^b está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6} u -OH y

el cicloalquilo C_{3-10} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, cicloalquilo C_{3-10}, o alquilo C_{1-6}, y

en donde el alquilo C_{1-6} del cicloalquilo C_{3-10} de R^b está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más –OH, y

el heteroarilo de 5-20 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^c, en donde R^c, independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-6}, -C(O)-alquilo C_{1-6}, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)-N(alquilo C_{1-6})$_2$, -$S(O)_2$-R^a, cicloalquilo C_{3-10}, y heterociclilo de 3-10 miembros, en donde

el alquilo C_{1-6} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -$S(O)_2$-alquilo C_{1-6},

el cicloalquilo C_{3-10} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más –OH, o alquilo C_{1-6},

y el heterociclilo de 3-10 miembros de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, o alquilo C_{1-6}, y en donde el alquilo C_{1-6} del heterociclilo de 3-10 miembros de R^c está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más -OH;

R^a es, independientemente en cada aparición:

(i) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, -$S(O)_2$-alquilo C_{1-6}o -N(alquilo C_{1-6})-C(O)-alquilo C_{1-6},

(ii) cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno o más -OH, -$C(O)_2$-alquilo C_{1-6}, -C(O)-NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)-N(alquilo C_{1-6})$_2$, o –C(O)-heterociclilo C_{3-10}, o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, o

(iii) heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6};

R^5 es, independientemente en cada aparición, H, halo, -CN, heterociclilo de 3-10 miembros, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, u -OH y en donde el alcoxi C_{1-6} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo; y

R^6 y R^7 son cada uno independientemente H o halo;

para dar un compuesto de fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

[0553] En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (I) se prepara mediante un paso que comprende:

a) alquilación de una amina de fórmula (I'-A) con un compuesto de haluro de alquilo o éster de sulfonato de fórmula (I'-B) en presencia de una base inorgánica; o

b) aminación reductora de una cetona de fórmula (I'-B) con una amina de fórmula (I'-A).

[0554] En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (I') se prepara mediante un paso que

comprende:

a) alquilación de una amina de fórmula (I'-A') con un compuesto de haluro de alquilo o éster de sulfonato de fórmula (I'-B') en presencia de una base inorgánica; o

b) aminación reductora de una cetona de fórmula (I'-B') con una amina de fórmula (I'-A').

[0555] En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (I) se prepara mediante un paso que comprende alquilación de una amina de fórmula (I'-A') con un compuesto de haluro de alquilo o éster de sulfonato de fórmula (I'-B) en presencia de una base inorgánica. En algunas modalidades, la base inorgánica se selecciona del grupo que consiste en carbonato de potasio y bicarbonato de sodio.

[0556] En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (I') se prepara mediante un paso que comprende alquilación de una amina de fórmula (I'-A') con un compuesto de haluro de alquilo o éster de sulfonato de fórmula (I'-B') en presencia de una base inorgánica. En algunas modalidades, la base inorgánica se selecciona del grupo que consiste en carbonato de potasio y bicarbonato de sodio.

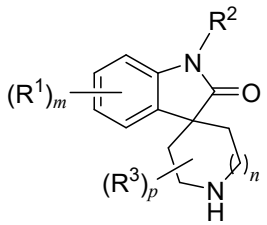
[0557] En algunas modalidades, el compuesto de éster sulfonato de fórmula (I'-B) es un mesilato o un tosilato. En algunas modalidades, el compuesto de éster sulfonato de fórmula (I'-B) es un mesilato o CH_3SO_3-. En algunas modalidades, el compuesto de éster sulfonato de fórmula (I'-B) es un tosilato o $CH_3C_6H_4SO_3$-.

[0558] En algunas modalidades, el compuesto de éster sulfonato de fórmula (I'-B') es un mesilato o un tosilato. En algunas modalidades, el compuesto de éster sulfonato de fórmula (I'-B') es un mesilato o CH_3SO_3-. En algunas modalidades, el compuesto de éster sulfonato de fórmula (I'-B') es un tosilato o $CH_3C_6H_4SO_3$-.

[0559] En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (I) se prepara mediante un paso que comprende aminación reductora de una cetona de fórmula (I'-B) con una amina de fórmula (I'-A). En algunas modalidades, la aminación reductora se da con la acción de triacetoxiborohidruro de sodio, tetraisopropóxido de titanio y ácido acético.

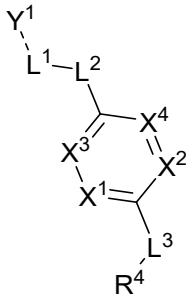
[0560] En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (I') se prepara mediante un paso que comprende aminación reductora de una cetona de fórmula (I'-B') con una amina de fórmula (I'-A'). En algunas modalidades, la aminación reductora se da con la acción de triacetoxiborohidruro de sodio, tetraisopropóxido de titanio y ácido acético.

[0561] Se entiende que la presente divulgación también proporciona métodos para preparar compuestos de fórmula (II). Por ejemplo, los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II'-A):



(II'-A),

en donde y *m*, *n*, *p*, R^1 y R^2 son como se definen para un compuesto de fórmula (II), con un compuesto de fórmula (II'-B):

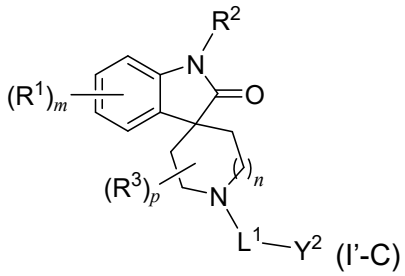


(II'-B),

en donde Y^1 es halo, oxo o un éster sulfonato; y L^1, L^2, L^3, R^4, X^1, X^2, X^3 y X^4 son como se definen para un compuesto de fórmula (II),

para dar un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

[0562] En algunas modalidades, un método para preparar un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, comprende un paso de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I'-C):



(I'-C)

en donde:

m es un número entero de 0 a 4;

n es un número entero de 0 a 2;

p es un número entero de 0 a 10;

R^1, si está presente, en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, -CN, alcoxi C_{1-6}, o alquilo -C_{1-6}, en donde

el alcoxi C_{1-6} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, y

el alquilo C_{1-6} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

R^2 es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo de 3-15 miembros, en donde

el alquilo C_{1-6} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, -NH_2 o alcoxi C_{1-6}, y

el cicloalquilo C_{3-10} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH;

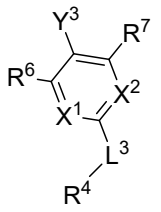
R^3, si está presente, es alquilo C_{1-6};

L^1 es alquileno C_{1-6}, en donde el alquileno C_{1-6} de L^1 está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}, y en donde el alquilo C_{1-6} está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más -OH o alcoxi C_{1-6}; y

Y^2 es halo, -OH o -NH_2;

con:

un compuesto de fórmula (I'-D):



(I'-D)

en donde:

Y^3 es -OH o -NH(R^x), en donde cada R^x es independientemente H o alquilo C_{1-6}; y

cualquiera de

(1) L^3 está ausente o es O, cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 3-10 miembros, o alquileno C_{1-6}, en donde el alquileno C_{1-6} de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}, y

el heterociclilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más –OH;

X^1 y X^2 son cada uno independientemente N o C(R^5); y

R^4 es:

(i) -$S(O)_2$-R^a;

(ii) heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6};

(iii) $N(R^d)_2$, en donde R^d es independientemente en cada aparición H, alquilo C_{1-6}, o -$S(O)_2$-R^a, en donde el alquilo C_{1-6} de R^d está opcionalmente sustituido con uno o más –OH,

(iv) -NS(O)-(alquilo C_{1-6})$_2$, en donde el alquilo C_{1-6} de R^d está opcionalmente sustituido con uno o más –OH,

(v) -C(O)-$N(R^e)_2$ en donde R^e es independientemente en cada aparición H, alquilo C_{1-6}, o heterociclo de 3-10 miembros, en donde el heterociclo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más oxo, o ambos R^e junto con el N al que están unidos se toman juntos para formar un heterociclilo de 3-10 miembros, en donde el heterociclilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más halo, oxo, - OH, NH_2, NH-$S(O)_2$-R^a, o -$S(O)_2$-R^a,

(vi) heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6} u oxo,

(vii) -S(O)-N(alquilo C_{1-6})-(alquilo C_{1-6}),

(viii) -CN;

o

(2) L^3 está ausente; y

uno de X^1 y X^2 es N o C(R^5); y

el otro de X^1 y X^2 es N o C que se toma junto con R^4, y los átomos a los que están unidos, para formar un heterociclilo de 5-10 miembros o un heteroarilo de 5-20 miembros, en donde

el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde R^b, independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en halo, oxo, alquilo C_{1-6}, -C(O)-

alquilo C_{1-6}, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)-N(alquilo C_{1-6})$_2$, -$S(O)_2$-R^a, cicloalquilo C_{3-10}, y heterociclilo de 3-10 miembros, en donde

el alquilo C_{1-6} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más halo, OH, o -$S(O)_2$-alquilo C_{1-6}, y

el cicloalquilo C_{3-10} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, y

el heteroarilo de 5-20 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^c, en donde R^c, independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-6}, -C(O)-alquilo C_{1-6}, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)-N(alquilo C_{1-6})$_2$, -$S(O)_2$-R^a, cicloalquilo C_{3-10}, y heterociclilo de 3-10 miembros, en donde

el alquilo C_{1-6} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -$S(O)_2$-alquilo C_{1-6}, y

el cicloalquilo C_{3-10} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -OH;

R^a es, independientemente en cada aparición:

(i) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, -$S(O)_2$-alquilo C_{1-6}o -N(alquilo C_{1-6})-C(O)-alquilo C_{1-6}, o

(ii) cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno o más -OH, -$C(O)_2$-alquilo C_{1-6}, -C(O)-NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)-N(alquilo C_{1-6})$_2$, o –C(O)-heterociclilo C_{3-10}, o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, o

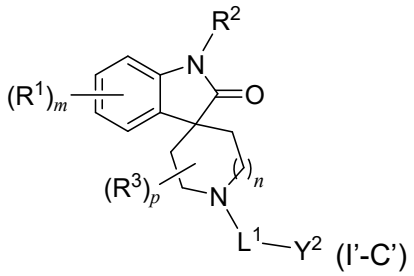
(iii) heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6};

R^5 es, independientemente en cada aparición, H, halo, -CN, heterociclilo de 3-10 miembros, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, u -OH y en donde el alcoxi C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halo; y

R^6 y R^7 son cada uno independientemente H o halo;

para dar un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

[0563] En algunas modalidades, un método para preparar un compuesto de fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, comprende un paso de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I'-C'):



(I'-C')

en donde:

m es un número entero de 0 a 4;

n es un número entero de 0 a 2;

p es un número entero de 0 a 10;

R^1, si está presente, en cada aparición se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, -CN, alcoxi C_{1-6}, o alquilo -C_{1-6}, en donde

el alcoxi C_{1-6} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, y

el alquilo C_{1-6} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

R^2 es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10} o heterociclilo de 3-15 miembros, en donde

el alquilo C_{1-6} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, -NH_2 o alcoxi C_{1-6}, y

el cicloalquilo C_{3-10} de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más -OH;

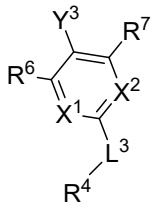
R^3, si está presente, es alquilo C_{1-6};

L^1 es alquileno C_{1-6}, en donde el alquileno C_{1-6} de L^1 está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}, y en donde el alquilo C_{1-6} está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más -OH o alcoxi C_{1-6}; y

Y^2 es halo, -OH o -NH_2;

con:

un compuesto de fórmula (I'-D'):



(I'-D')

en donde:

Y^3 es –OH o NH(R^x), en donde cada R^x es independientemente H o alquilo C_{1-6}; y

cualquiera de

(1) L^3 está ausente o es O, cicloalquilo C_{3-10}, heterociclilo de 3-10 miembros, o alquileno C_{1-6}, en donde el cicloalquilo C_{3-10} está opcionalmente sustituido con uno o más –OH, o alquilo C_{1-6}, el alquileno C_{1-6} de L^3 está opcionalmente sustituido con uno o más –OH, o alquilo C_{1-6}, y el heterociclilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más –OH;

X^1 y X^2 son cada uno independientemente N o C(R^5); y

R^4 es:

(i) -$S(O)_2$-R^a;

(ii) heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el heteroarilo de 5-20 miembros de R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6};

(iii) -$N(R^d)_2$, en donde R^d es independientemente en cada aparición H, alquilo C_{1-6}, o -$S(O)_2$-R^a, en donde el alquilo C_{1-6} de R^d está opcionalmente sustituido con uno o más –OH,

(iv) -NS(O)-(alquilo C_{1-6})$_2$, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más –OH,

(v) -C(O)-$N(R^e)_2$ en donde R^e es independientemente en cada aparición H, alquilo C_{1-6}, o heterociclo de 3-10 miembros, en donde el heterociclo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más oxo, o ambos R^e junto con el N al que están unidos se toman juntos para formar un heterociclilo de 3-10 miembros,

en donde el heterociclilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más halo, oxo, - OH, NH_2, -NH-$S(O)_2$-R^a, o -$S(O)_2$-R^a,

(vi) heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}, -OH, oxo o -$S(O)_2R^a$,

(vii) -S(O)-N(alquilo C_{1-6})-(alquilo C_{1-6}),

(viii) -CN;

(ix) -$(CH_2)_q$OH, en donde *q* es un número entero de 0-6; o

(x) -C(O)-alquilo C_{1-6}

(xi) -P(O)(alquilo C_{1-6})$_2$

o

(2) L^3 está ausente; y

uno de X^1 y X^2 es N o C(R^5); y

el otro de X^1 y X^2 es N o C que se toma junto con R^4, y los átomos a los que están unidos, para formar un heterociclilo de 5-10 miembros o un heteroarilo de 5-20 miembros, en donde

el heterociclilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^b, en donde R^b, independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en halo, oxo, alquilo C_{1-6}, -C(O)-alquilo C_{1-6}, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)-N(alquilo C_{1-6})$_2$, -$S(O)_2$-R^a, cicloalquilo C_{3-10}, y heterociclilo de 3-10 miembros, en donde

el alquilo C_{1-6} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, OH, -$S(O)_2$-alquilo C_{1-6}, o cicloalquilo C_{3-10}, y

en donde el cicloalquilo C_{3-10} del alquilo C_{1-6} de R^b está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6} u -OH y

el cicloalquilo C_{3-10} de R^b está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, cicloalquilo C_{3-10}, o alquilo C_{1-6}, y

en donde el alquilo C_{1-6} del cicloalquilo C_{3-10} de R^b está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más –OH, y

el heteroarilo de 5-20 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^c, en donde R^c, independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-6}, -C(O)-alquilo C_{1-6}, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)-N(alquilo C_{1-6})$_2$, -$S(O)_2$-R^a, cicloalquilo C_{3-10}, y heterociclilo de 3-10 miembros, en donde

el alquilo C_{1-6} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -$S(O)_2$-alquilo C_{1-6},

el cicloalquilo C_{3-10} de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más –OH, o alquilo C_{1-6},

y el heterociclilo de 3-10 miembros de R^c está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, o alquilo C_{1-6}, y en donde el alquilo C_{1-6} del heterociclilo de 3-10 miembros de R^c está opcional y adicionalmente sustituido con uno o más -OH;

R^a es, independientemente en cada aparición:

(i) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OH, -$S(O)_2$-alquilo C_{1-6}o -N(alquilo C_{1-6})-C(O)-alquilo C_{1-6},

(ii) cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con uno o más -OH, -$C(O)_2$-alquilo C_{1-6}, -C(O)-NH(alquilo C_{1-6}), -C(O)-N(alquilo C_{1-6})$_2$, o –C(O)-heterociclilo C_{3-10}, o alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, o

(iii) heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6};

R^5 es, independientemente en cada aparición, H, halo, -CN, heterociclilo de 3-10 miembros, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, u -OH y en donde el alcoxi C_{1-6} de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más halo; y

R^6 y R^7 son cada uno independientemente H o halo;

para dar un compuesto de fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

[0564] En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (I) se prepara mediante un paso que comprende:

a) acoplamiento de un compuesto de alcohol de fórmula (I'-C) con un compuesto de fenol de fórmula (I'-D), o una variante heterocíclica, en condiciones de reacción tipo Mitsunobu; o

b) reacción de un compuesto de haluro de alquilo de fórmula (I'-C) con un compuesto de fenol o amina de fórmula (I'-D), en presencia de un catalizador.

[0565] En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (I') se prepara mediante un paso que comprende:

a) acoplamiento de un compuesto de alcohol de fórmula (I'-C') con un compuesto de fenol de fórmula (I'-D'), o una variante heterocíclica, en condiciones de reacción tipo Mitsunobu; o

b) reacción de un compuesto de haluro de alquilo de fórmula (I'-C') con un compuesto de fenol o amina de fórmula (I'-D'), en presencia de un catalizador.

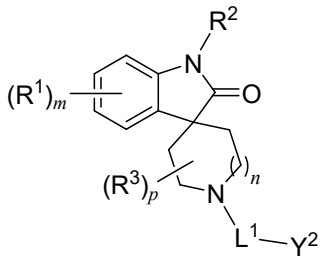
[0566] En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (I) se prepara mediante un paso que comprende un compuesto de alcohol de fórmula (I'-C) con un compuesto de fenol de fórmula (I'-D), o una variante heterocíclica, en condiciones de reacción tipo Mitsunobu. En algunas modalidades, las condiciones de reacción de tipo Mitsunobi comprenden el acoplamiento de un compuesto de alcohol de fórmula (I'-C) con un compuesto de fenol de fórmula (I'-D), o una variante heterocíclica, en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de diisopropilo.

[0567] En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (I') se prepara mediante un paso que comprende un compuesto de alcohol de fórmula (I'-C') con un compuesto de fenol de fórmula (I'-D'), o una variante heterocíclica, en condiciones de reacción tipo Mitsunobu. En algunas modalidades, las condiciones de reacción de tipo Mitsunobi comprenden el acoplamiento de un compuesto de alcohol de fórmula (I'-C') con un compuesto de fenol de fórmula (I'-D'), o una variante heterocíclica, en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de diisopropilo.

[0568] En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (I) se prepara mediante un paso que comprende hacer reaccionar un compuesto de haluro de alquilo de fórmula (I'-C) con un compuesto de fenol de fórmula (I'-D), en presencia de una base. En algunas modalidades, la base es óxido de plata o carbonato de potasio.

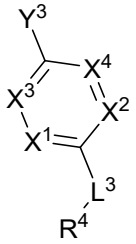
[0569] En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (I') se prepara mediante un paso que comprende hacer reaccionar un compuesto de haluro de alquilo de fórmula (I'-C') con un compuesto de fenol de fórmula (I'-D'), en presencia de una base. En algunas modalidades, la base es óxido de plata o carbonato de potasio.

[0570] Se entiende que la presente divulgación también proporciona métodos para preparar compuestos de fórmula (II). Por ejemplo, los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II'-C):



(II'-C),

en donde Y^2 es halo, -OH o $-NH_2$; y *m*, *n*, *p*, R^1, R^2, R^3, y L^1 son como se definen para un compuesto de fórmula (II), con un compuesto de fórmula (II'-D):



(II'-D),

en donde Y^3 es -OH o $-NH(R^x)$, en donde cada R^x es independientemente H o alquilo C_{1-6}; L^3, R^4, X^1, X^2, X^3, y X^4 son como se definen para un compuesto de fórmula (II),

para dar un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

[0571] En ejemplos adicionales, el compuesto de fórmula (II), fórmula (I'), fórmula (I), o cualquier modalidad o variación de este, tal como un compuesto de fórmula (I), (I-A) (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), o (II-A), o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores se prepara mediante métodos mostrados en los ejemplos a continuación.

EJEMPLOS

[0572] Los siguientes esquemas de reacción sintética, que se detallan en los Esquemas, Procedimientos

generales y Ejemplos, son simplemente ilustrativos de algunos de los métodos mediante los cuales se pueden sintetizar los compuestos de la presente divulgación, o una modalidad o aspecto de estos. Se pueden realizar diversas modificaciones a estos esquemas de reacción sintética, como resultará evidente para los expertos en la técnica.

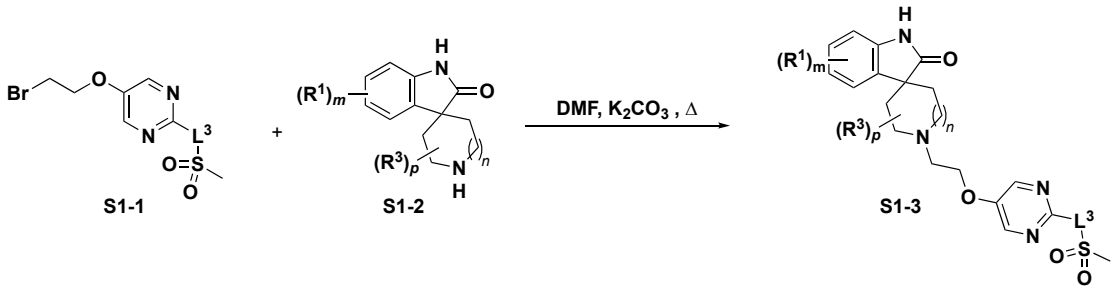
[0573] Los materiales de partida y los intermediarios de los esquemas de reacción sintética se pueden aislar y purificar si se desea usando técnicas convencionales, que incluyen, entre otras, filtración, destilación, cristalización, cromatografía, y similares. Dichos materiales pueden caracterizarse utilizando medios convencionales, incluidas constantes físicas y datos espectrales.

[0574] Aunque en el este documento se representan y describen ciertas modalidades ilustrativas, los compuestos de la presente divulgación, o cualquier variación o modalidad de estos, se pueden preparar usando materiales de partida apropiados de acuerdo con los métodos descritos generalmente en el este documento y/o mediante métodos disponibles para un experto en la técnica.

Ejemplos sintéticos

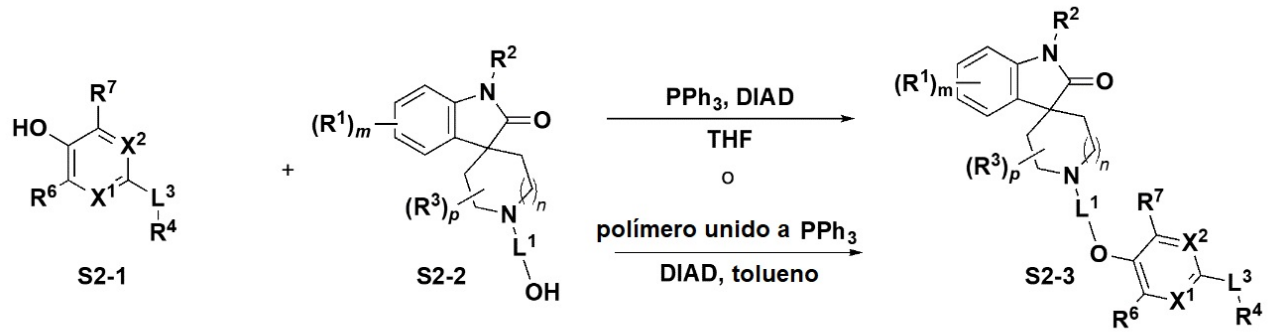
[0575] Como se representa en los Esquemas, Procedimientos generales y Ejemplos a continuación, en ciertas modalidades ilustrativas, los compuestos de fórmula (I), fórmula (I'), fórmula (II), o cualquier variación o modalidad de estos, como se describe en otra parte de este documento, o un estereoisómero o tautómero de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, se preparan según los procedimientos generales. Los métodos generales a continuación, y otros métodos conocidos por los químicos sintéticos con experiencia habitual en la técnica, se pueden aplicar a todas las fórmulas, variaciones, modalidades y especies descritas en el este documento.

Esquema 1



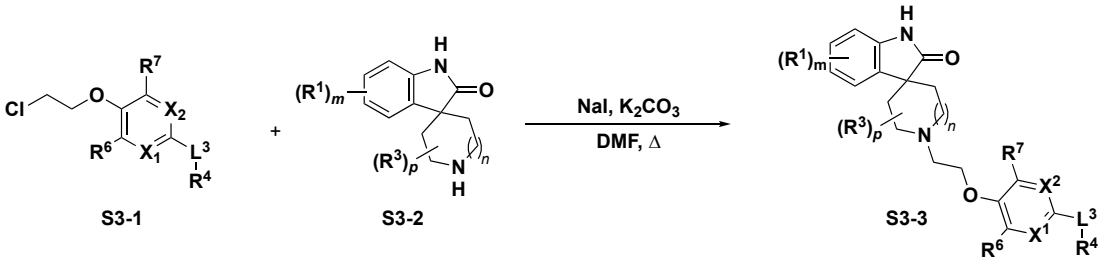
[0576] Los compuestos de fórmula **S1-3** se pueden preparar según el **Esquema 1**. La alquilación de la amina **S1-2** con un haluro de alquilo como **S1-1** en presencia de una base inorgánica como carbonato de potasio y un disolvente aprótico polar como DMF proporciona el compuesto **S1-3**. En los casos donde L3 representa un átomo quiral, el compuesto **S1-3** puede purificarse adicionalmente mediante SFC quiral para liberar estereoisómeros individuales.

Esquema 2



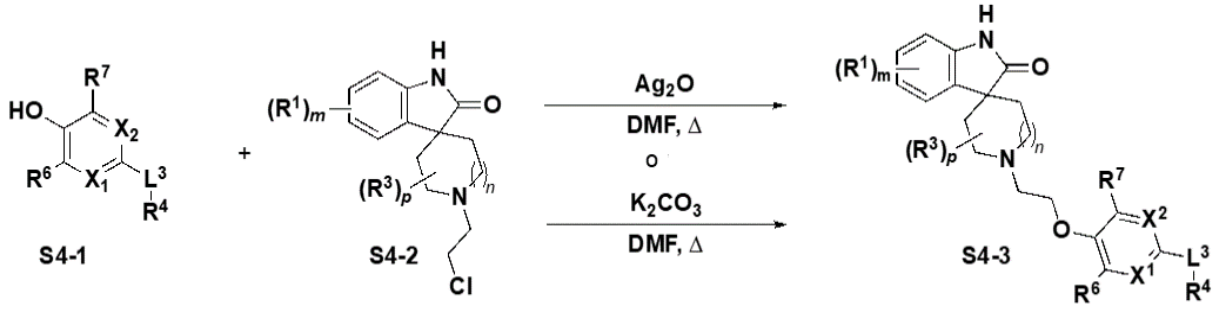
[0577] Los compuestos de fórmula **S2-3** también se pueden preparar acoplando un fenol o una variante heterocíclica como **S2-1** con un alcohol como **S2-2** en presencia de trifenilfosfina y DIAD en un disolvente aprótico como THF, como se representa en el **Esquema 2**. También se pueden usar condiciones de reacción alternativas de tipo Mitsunobu con trifenilfosfina unida a polímero y DIAD en tolueno para generar compuestos de fórmula **S2-3**.

Esquema 3



[0578] Como se describe en el **Esquema 3**, los compuestos de fórmula **S3-3** se pueden preparar a partir de cloruros de alquilo como **S3-1** y amina **S3-2** calentando en un disolvente aprótico como DMF en presencia de yoduro de sodio y una base inorgánica como carbonato de potasio.

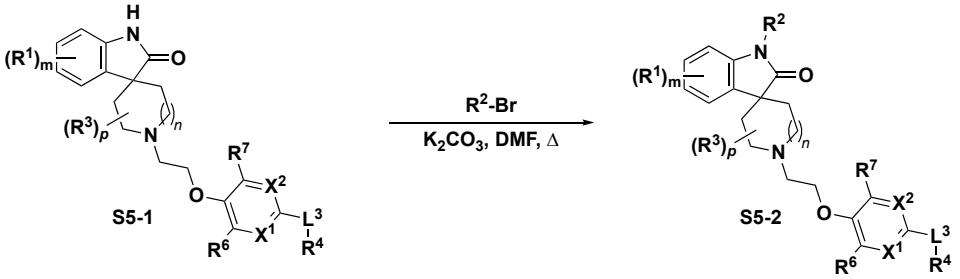
Esquema 4



[0579] Los compuestos de fórmula **S4-3** también se pueden preparar a partir de fenol **S4-1** y haluro de alquilo **S4-2** calentando en un disolvente aprótico como DMF en presencia de óxido de plata, como se muestra en el Esquema 4. También se pueden usar condiciones de reacción alternativas que implican

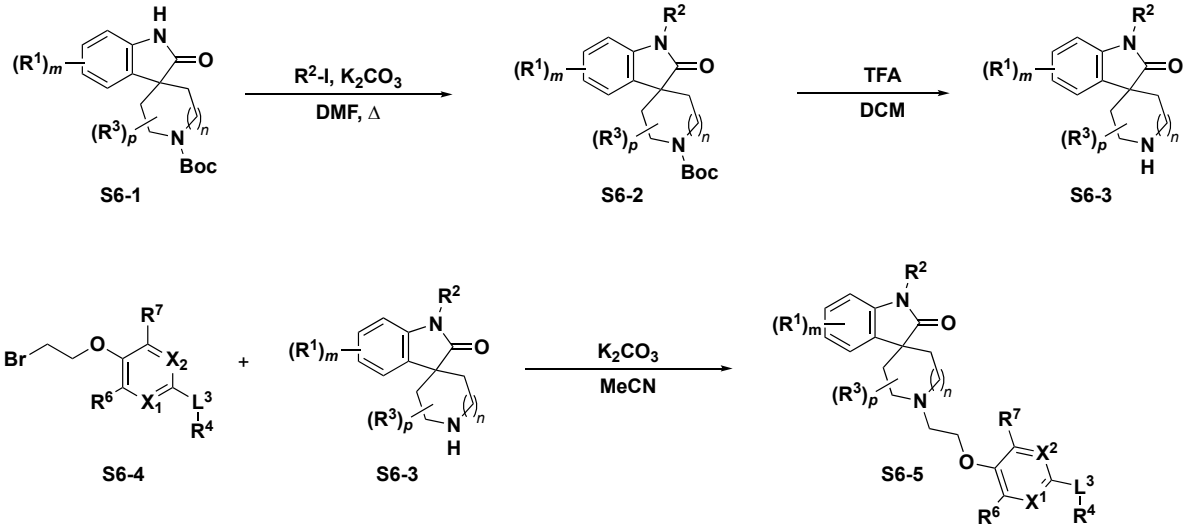
carbonato de potasio en DMF para generar compuestos de fórmula **S4-3**.

Esquema 5



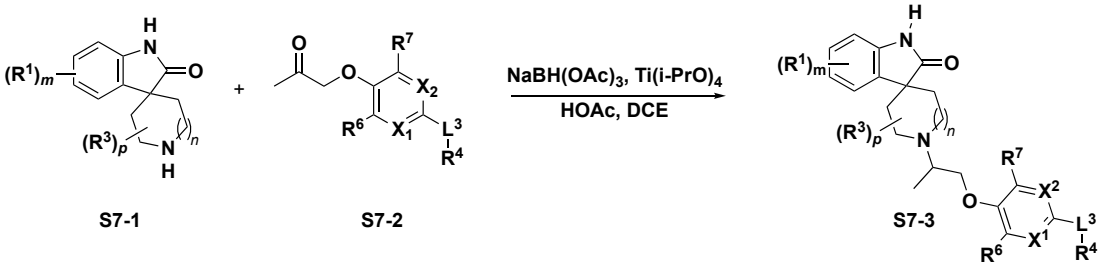
[0580] Los oxindoles como el **S5-1** pueden elaborarse mediante reacción con un haluro de alquilo en presencia de una base inorgánica como el carbonato de potasio en DMF, a temperatura elevada. Esto proporciona compuestos tales como **S5-2**, como se representa en el **Esquema 5**.

Esquema 6



[0581] **El esquema 6** representa una aproximación a los compuestos de fórmula **S6-5**. La alquilación de oxindol **S6-1** con un haluro de alquilo en presencia de una base como carbonato de potasio genera **S6-2**. La eliminación del grupo Boc mediante tratamiento con un ácido prótico como TFA en un disolvente aprótico como DCM genera amina **S6-3**, que puede elaborarse adicionalmente mediante acoplamiento con un haluro de alquilo como **S6-4**, según los procedimientos mostrados en el **Esquema 1**.

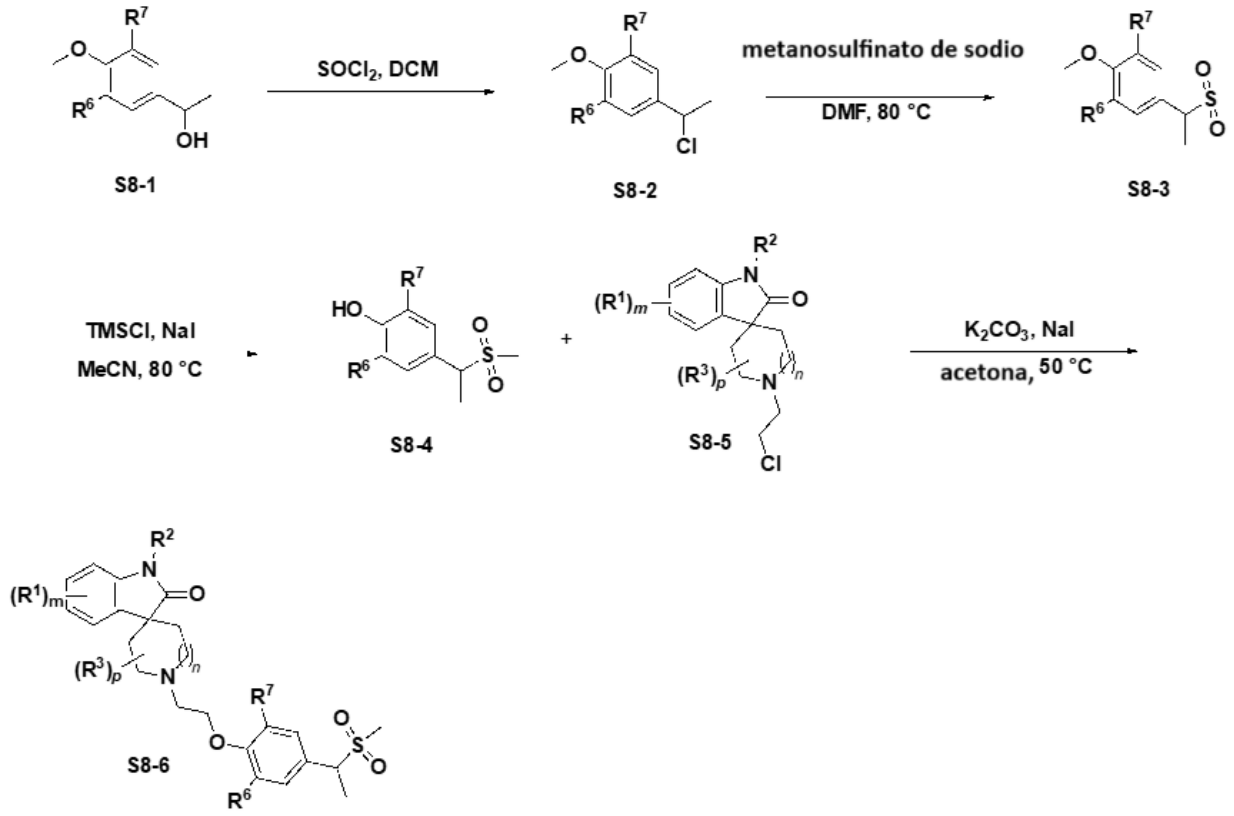
Esquema 7



[0582] En el **Esquema 7** se representa una aproximación alternativa a los compuestos de fórmula **S7-3**

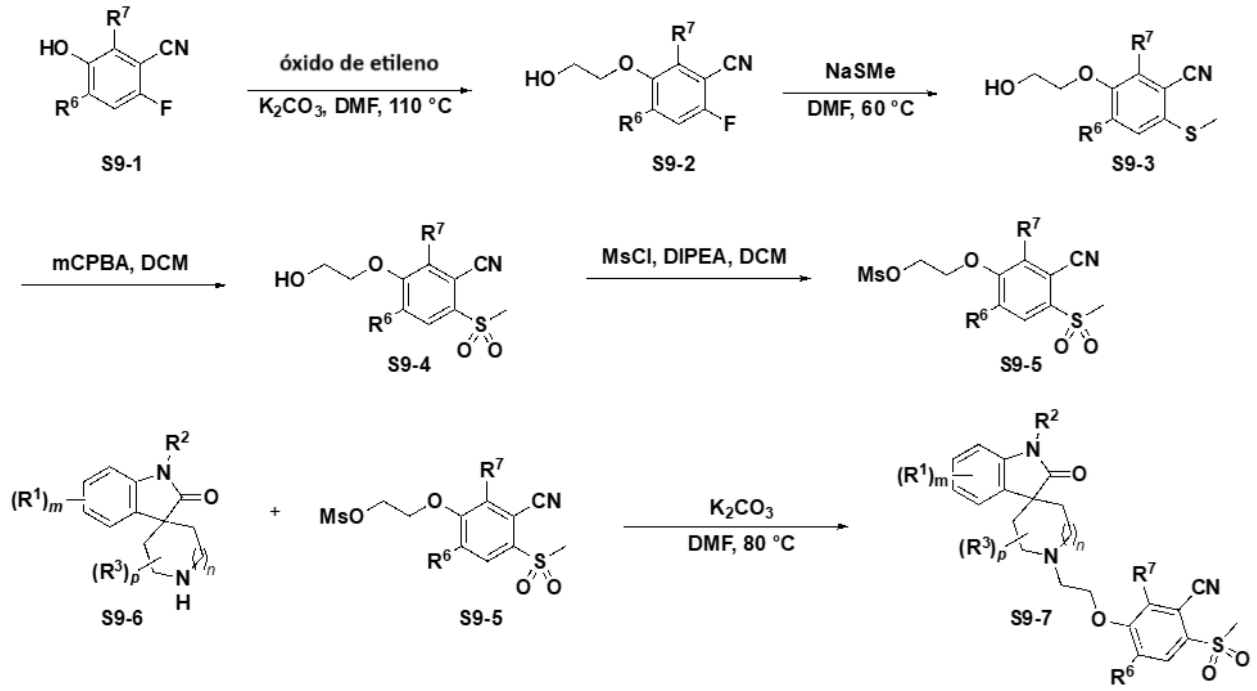
que implica la aminación reductora de la cetona **S7-2** con la amina **S7-2** bajo la acción de triacetoxiborohidruro de sodio, tetraisopropóxido de titanio y ácido acético.

Esquema 8



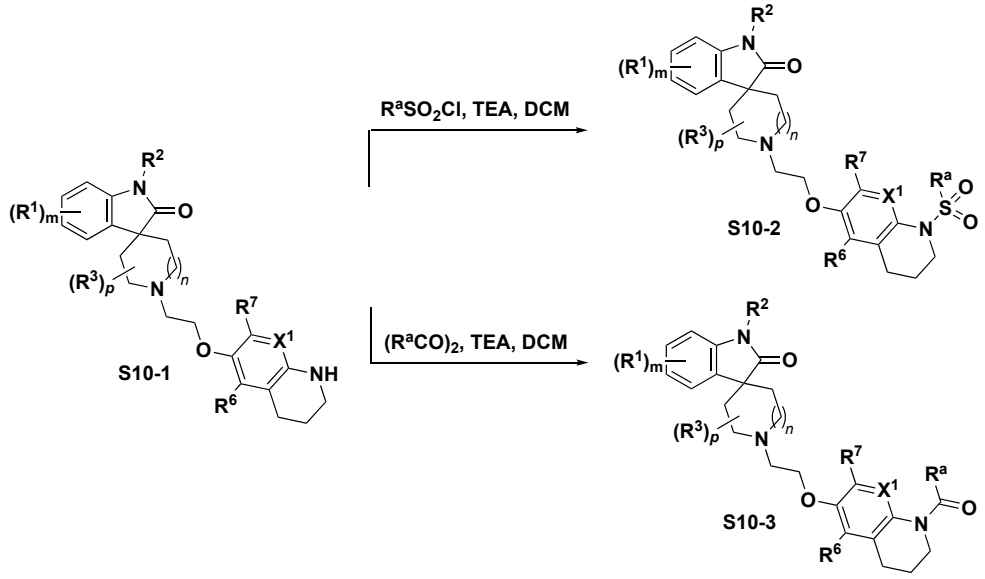
[0583] **El Esquema 8** representa una aproximación a los compuestos de fórmula **S8-6**. La generación de cloruro bencílico **S8-2** a partir de alcohol bencílico **S8-1**, seguida de la introducción de un grupo sulfonilo, da lugar al compuesto **S8-3**. La desprotección de **S8-3** con TMSI formado in situ da fenol **S8-4**, que puede acoplarse con cloruro de alquilo **S8-5** en presencia de carbonato de potasio y yoduro de sodio en acetona a temperatura elevada. Los estereoisómeros individuales pueden obtenerse mediante purificación SFC quiral de **S8-6**.

Esquema 9



[0584] El **Esquema 9** representa una aproximación a los compuestos de fórmula **S9-7**. La alquilación del fenol **S9-1** con óxido de etileno, seguida de la reacción de S_NAr con metanotiolato de sodio, da lugar a tioéter **S9-3**. La oxidación con mCPBA da lugar a sulfona **S9-4**. El tratamiento de **S9-4** con cloruro de metanosulfonilo y una base de amina terciaria como DIPEA da **S9-5**, que puede convertirse en **S9-7** en condiciones similares al **Esquema 1**.

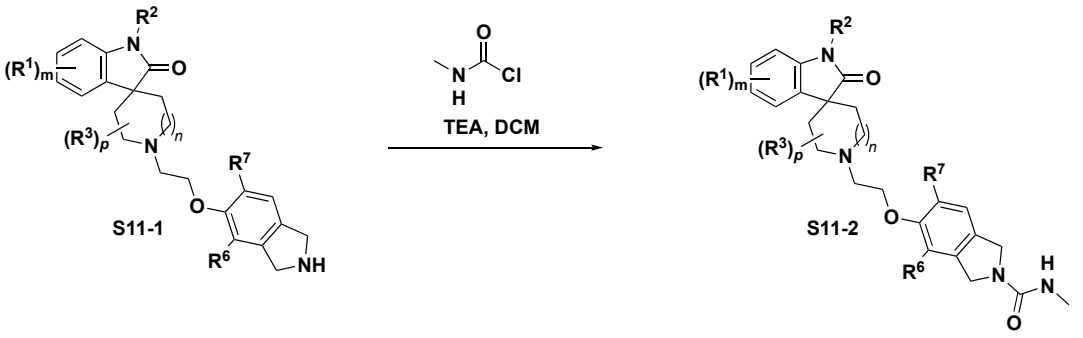
Esquema 10



[0585] Como se muestra en el **Esquema 10**, los compuestos de fórmula **S10-1** se pueden elaborar adicionalmente mediante acoplamiento con un cloruro de sulfonilo tal como cloruro de metanosulfonilo en presencia de trietilamina en DCM para proporcionar **S10-2**. El compuesto **S10-1** también se puede acilar con

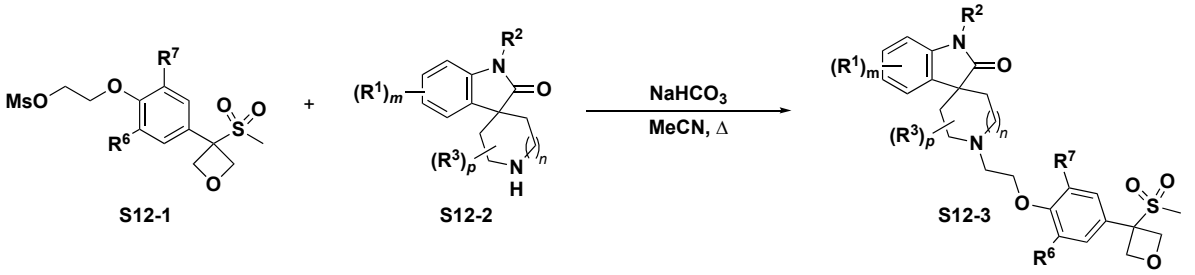
un anhídrido tal como anhídrido acético y trietilamina para generar **S10-3**.

Esquema 11



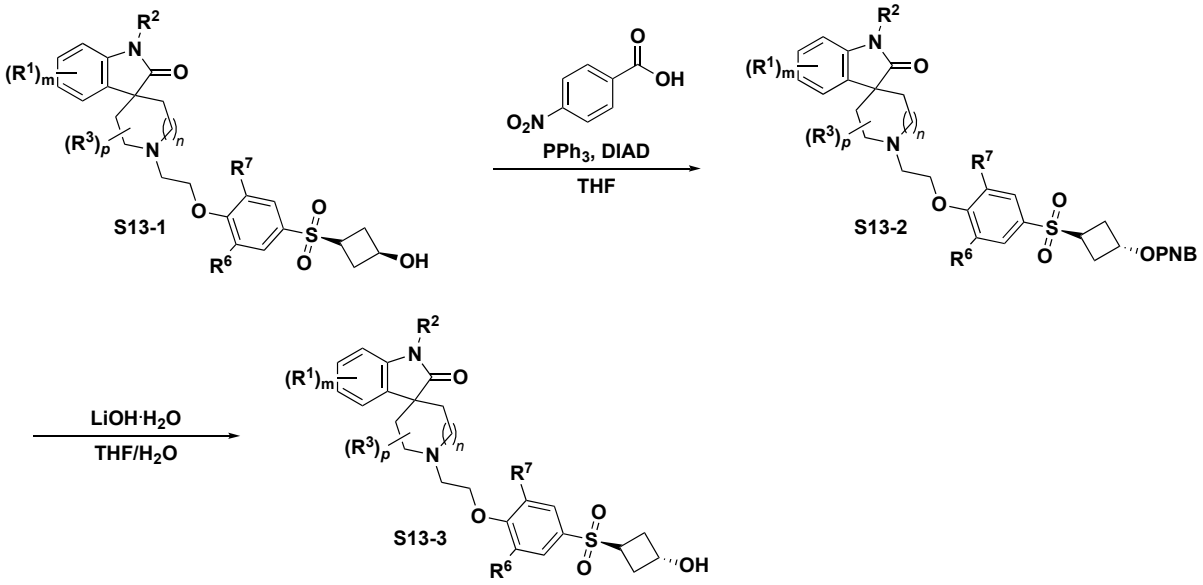
[0586] Como se muestra en el **Esquema 11**, los compuestos de fórmula **S11-1** se pueden elaborar mediante acoplamiento con un cloruro de carbamoilo tal como cloruro de N-metilcarbamoilo en presencia de trietilamina para dar una urea de fórmula **S11-2**.

Esquema 12



[0587] En el **Esquema 12** se representa una aproximación alternativa a los compuestos de fórmula **S12-3**, mediante el acoplamiento de un mesilato como **S12-1** y una amina como **S12-2** en acetonitrilo usando bicarbonato de sodio como base.

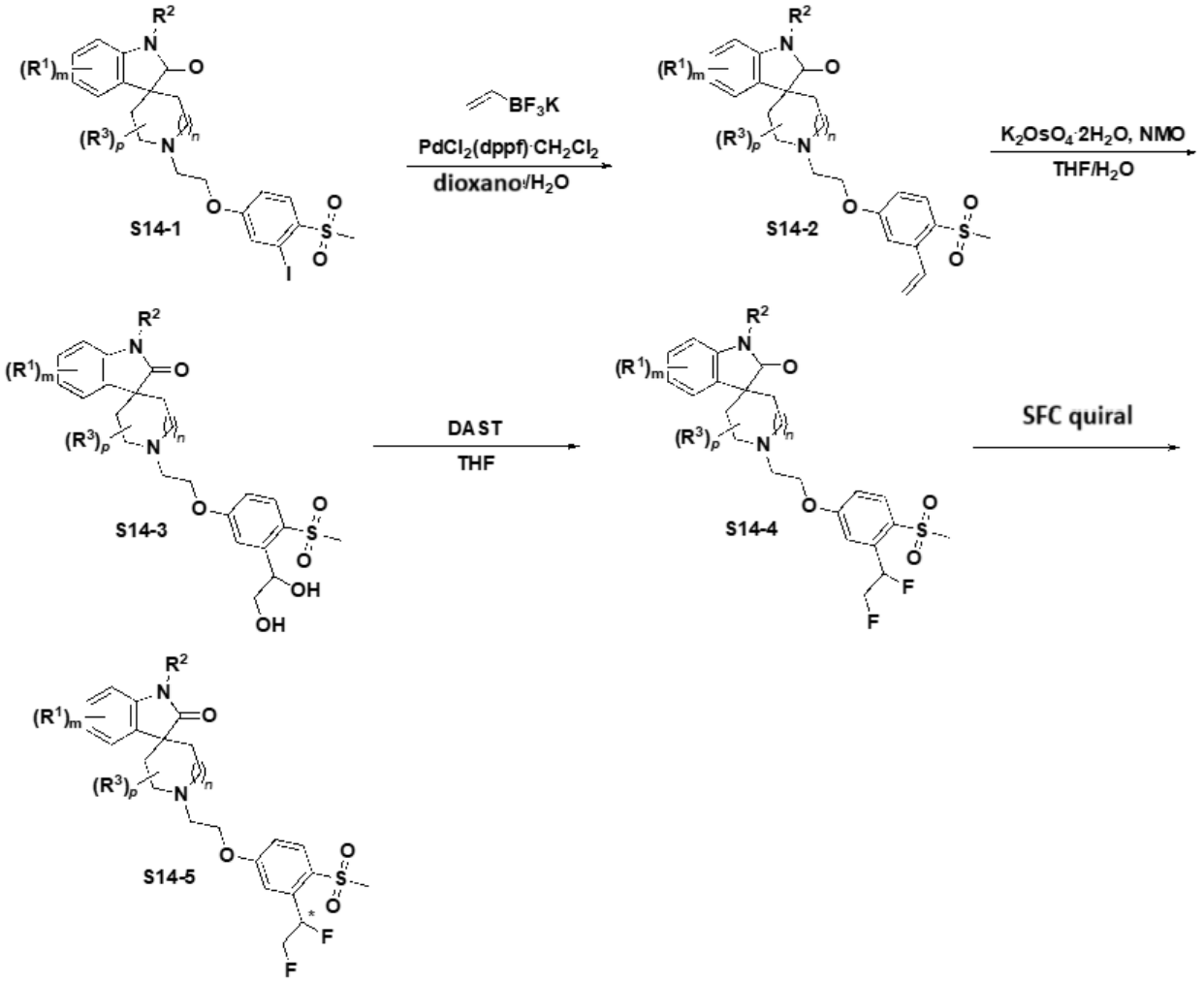
Esquema 13



[0588] **El Esquema 13** representa la conversión del isómero cis **S13-1** al isómero trans **S13-3**. El

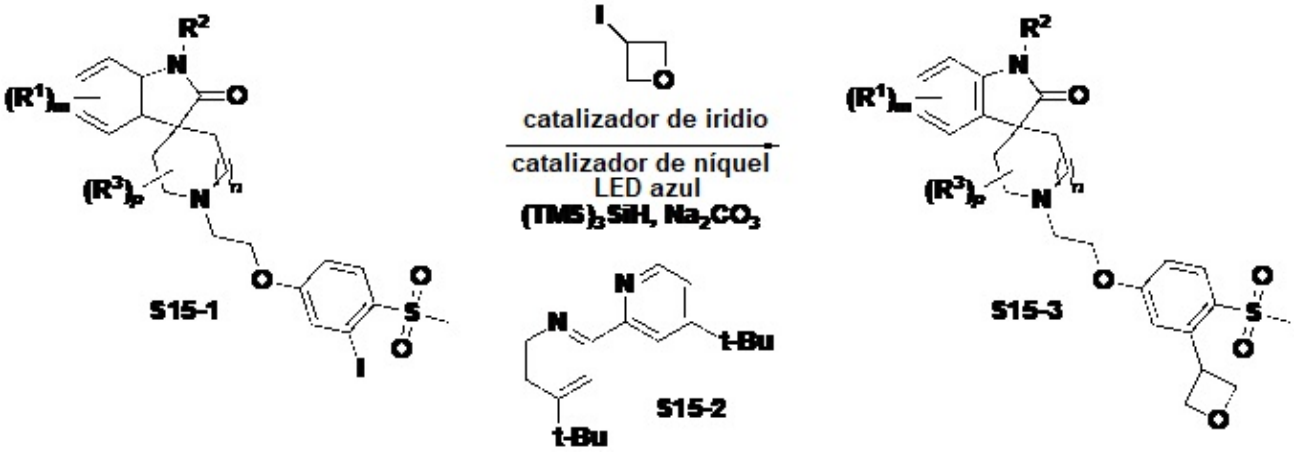
acoplamiento de Mitsunobu con ácido p-nitrobenzoico genera éster **S13-2**, que puede sufrir hidrólisis con hidróxido de litio para generar el isómero trans **S13-3**.

Esquema 14



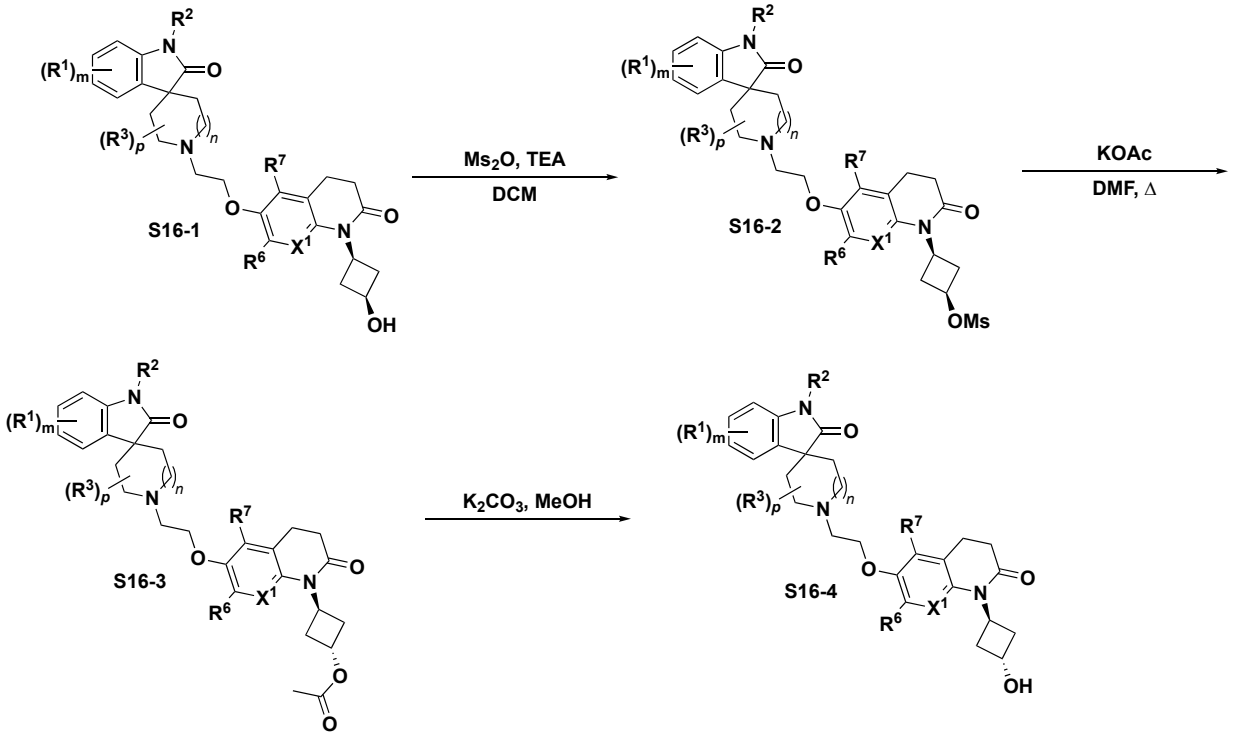
[0589] La elaboración de compuestos de fórmula **S14-1** (generados usando métodos descritos en el **Esquema 1**) se representa en el **Esquema 14**. El acoplamiento cruzado de **S14-1** con viniltrifluoroborato de potasio usando un catalizador de paladio y una base inorgánica proporciona la olefina **S14-2**. La dihidroxilación con un catalizador de osmio y NMO da **S14-3**. El diol **S14-3** puede modificarse aún más mediante tratamiento con DAST, dando lugar al difluoruro **S14-4** como una mezcla isomérica. Se pueden obtener análogos de isómeros únicos tales como **S14-5** mediante purificación SFC quiral.

Esquema 15



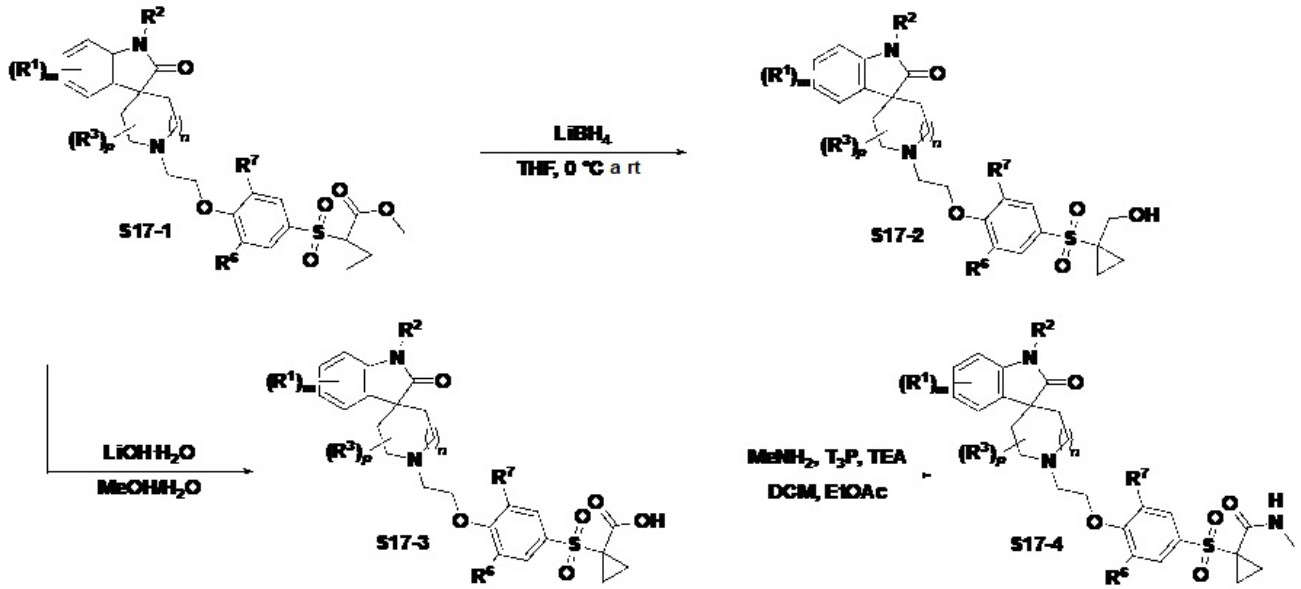
[0590] El yoduro **S15-1** se puede elaborar utilizando métodos fotoredox descritos en el **Esquema 15**. El acoplamiento de **S15-1** y 3-yodooxetano se puede lograr con complejo de cloruro de níquel (II) etilenglicol dimetil éter, ligando **S15-2**, (Ir[dF(CF_3)ppy]$_2$(dtbpy))PF_6, bis(trimetilsilil)silil-trimetilsilano, Na_2CO_3 y LED azul para generar **S15-3**.

Esquema 16



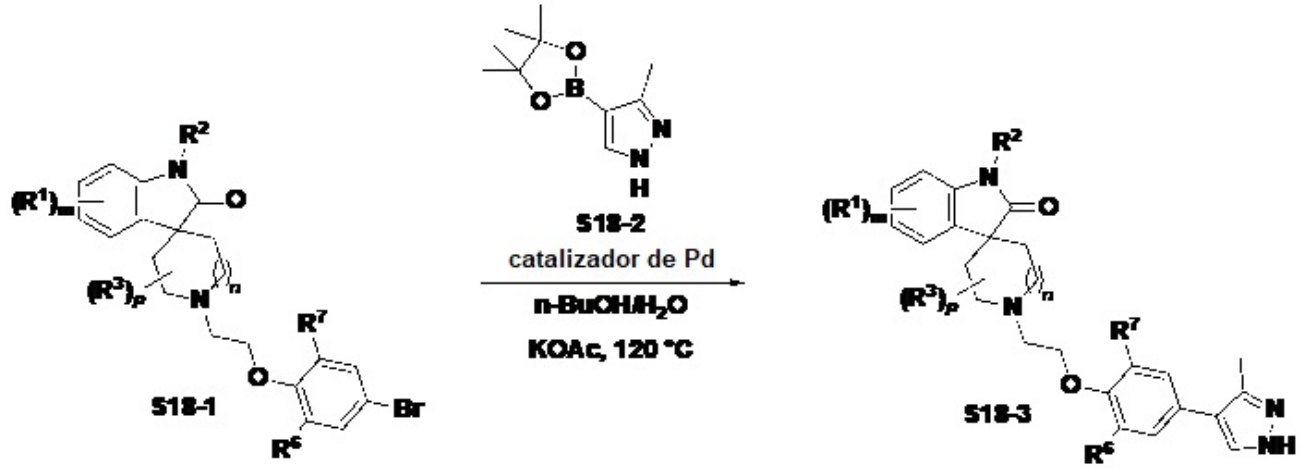
[0591] La conversión del ciclobutanol disustituido en cis **S16-1** al isómero trans **S16-4** se representa en el **Esquema 16**. El tratamiento con anhídrido metanosulfónico y TEA genera mesilato **S16-2**. El calentamiento con acetato de potasio genera el éster **S16-3**, que puede convertirse en alcohol bajo la acción del carbonato de potasio en MeOH para dar **S16-4**.

Esquema 17



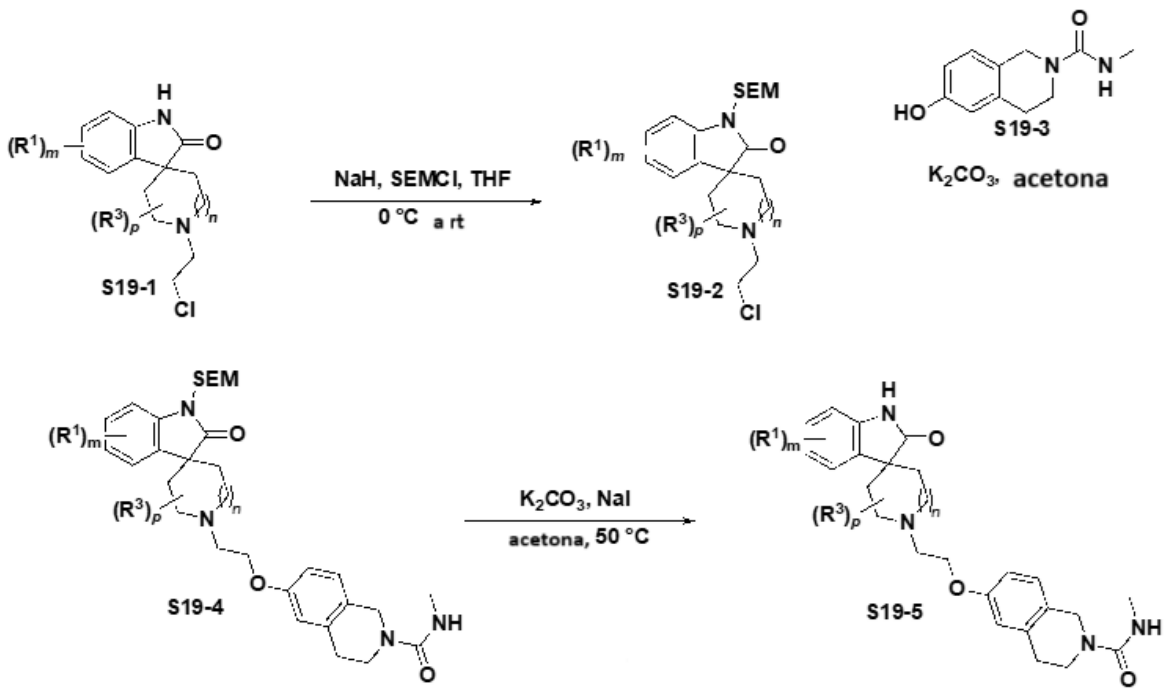
[0592] Los compuestos de la fórmula **S17-1** se pueden convertir en el alcohol correspondiente mediante tratamiento con un agente reductor como $LiBH_4$, como se representa en el **Esquema 17**. Alternativamente, **S17-1** puede someterse a hidrólisis con hidróxido de litio para dar el ácido **S17-3**. La formación de enlaces amida con una amina como la metilamina bajo la acción de T3P y TEA genera la amida **S17-4**.

Esquema 18



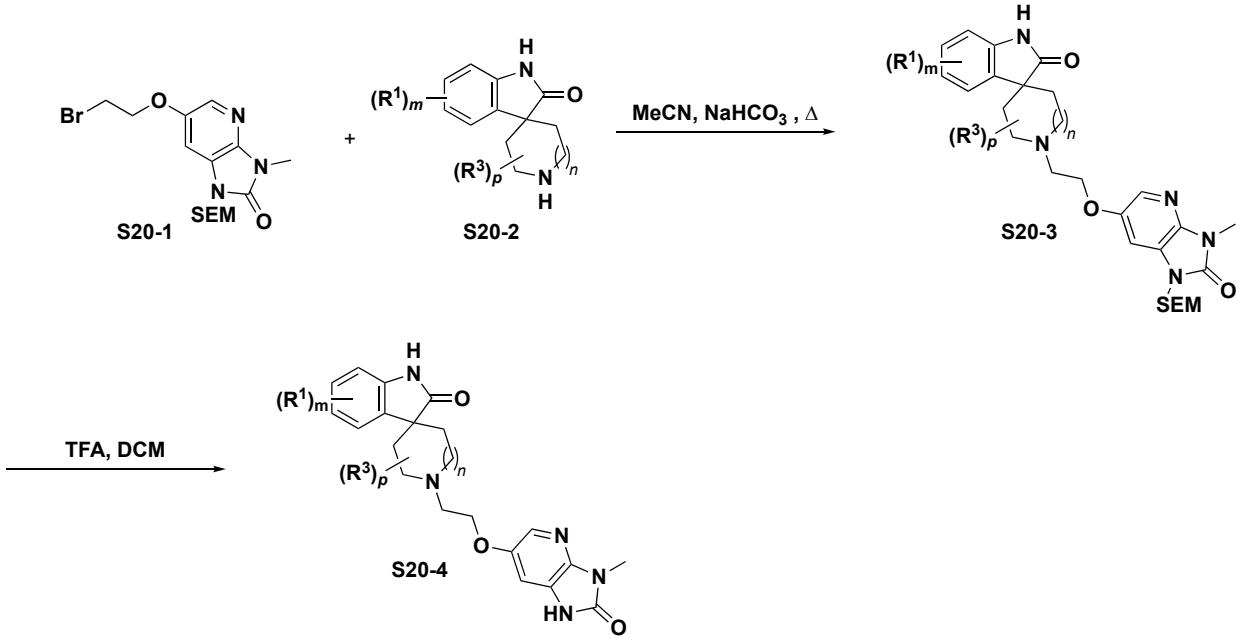
[0593] Los compuestos de fórmula **S18-1** pueden elaborarse mediante acoplamientos de Suzuki de ésteres de boronato como **S18-2**, un catalizador como bis(4-(di-terc-butilfosfanil)-N,N-dimetilanilina)dicloropaladio y una base como KOAc, como se representa en el **Esquema 18**.

Esquema 19



[0594] **El esquema 19** comienza con la protección de un nitrógeno de oxindol usando hidruro de sodio y SEMCl para dar **S19-2**. El acoplamiento con un fenol como **S19-3** da **S19-4**. La eliminación del grupo SEM se logra calentando una mezcla de **S19-4**, carbonato de potasio y NaI en acetona para dar el compuesto de fórmula **S19-5**.

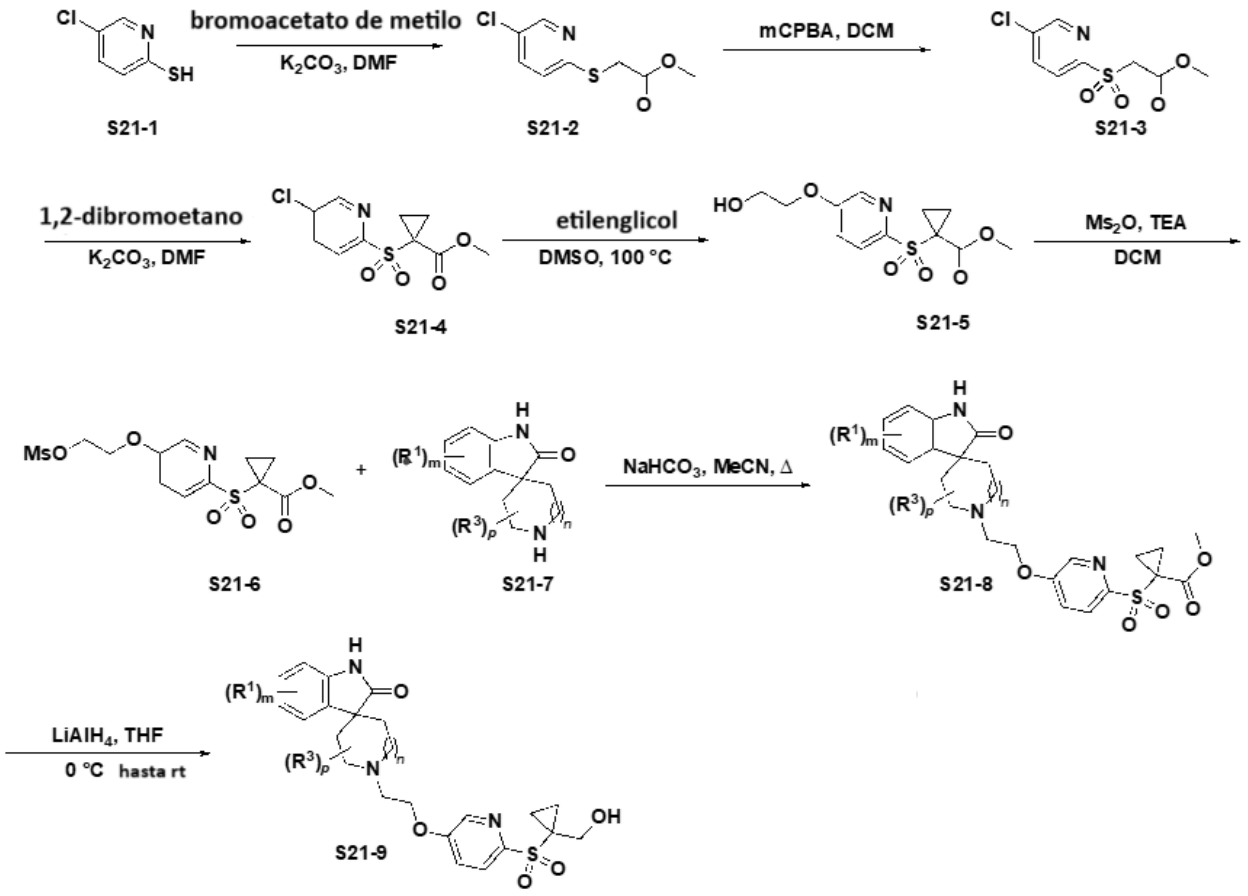
Esquema 20



[0595] Los electrófilos heterocíclicos con grupos protectores tales como el compuesto **S20-1** pueden acoplarse con nucleófilos de amina tales como **S20-2** en las condiciones que se muestran en el **Esquema**

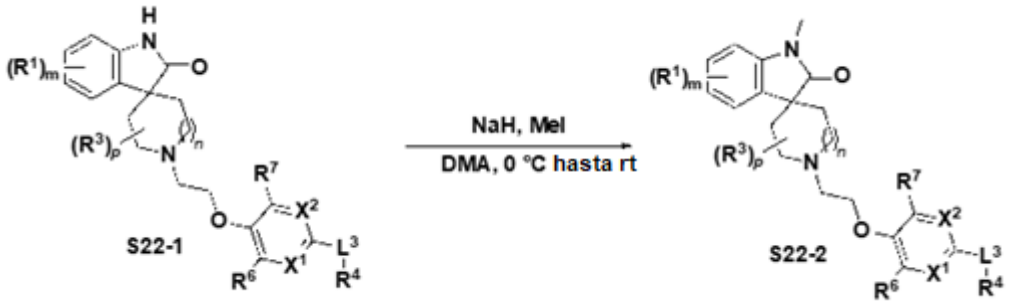
20. La desprotección de un grupo protector tal como un acetal SEM N-O se puede lograr mediante el tratamiento de **S20-3** con un ácido prótico tal como TFA para liberar **S20-4**.

Esquema 21



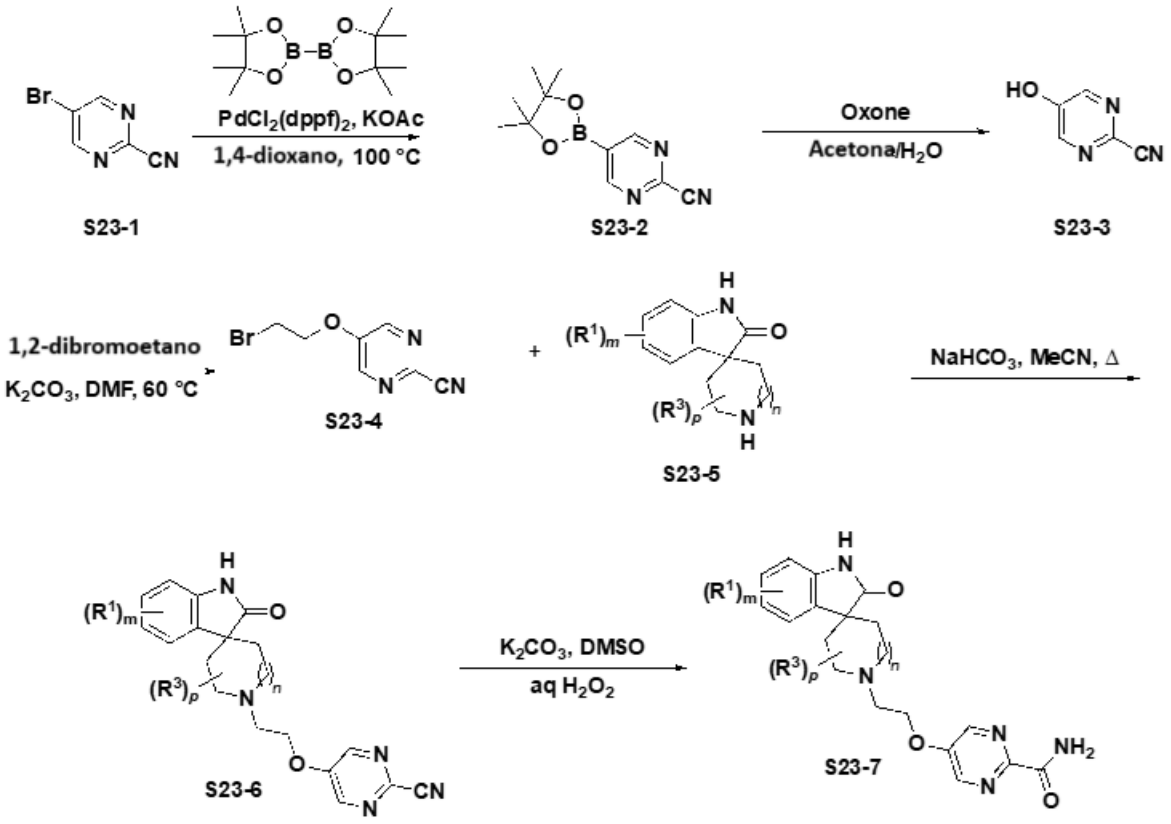
[0596] En el **Esquema 21** se muestra una aproximación a los compuestos de fórmula **S21-9**. La alquilación del tiol **S21-1** seguida de la oxidación a la sulfona genera el compuesto **S21-3**. La formación de ciclopropano mediante doble alquilación en presencia de carbonato de potasio da **S21-4**. La reacción de S_NAr con etilenglicol y la mesilación de **S21-5** proporciona el compuesto **S21-6**, que se puede acoplar con la amina **S21-7** en condiciones estándar (**Esquema 12**). El tratamiento del compuesto **S21-8** con un agente reductor tal como $LiAlH_4$ da el compuesto **S21-9**.

Esquema 22



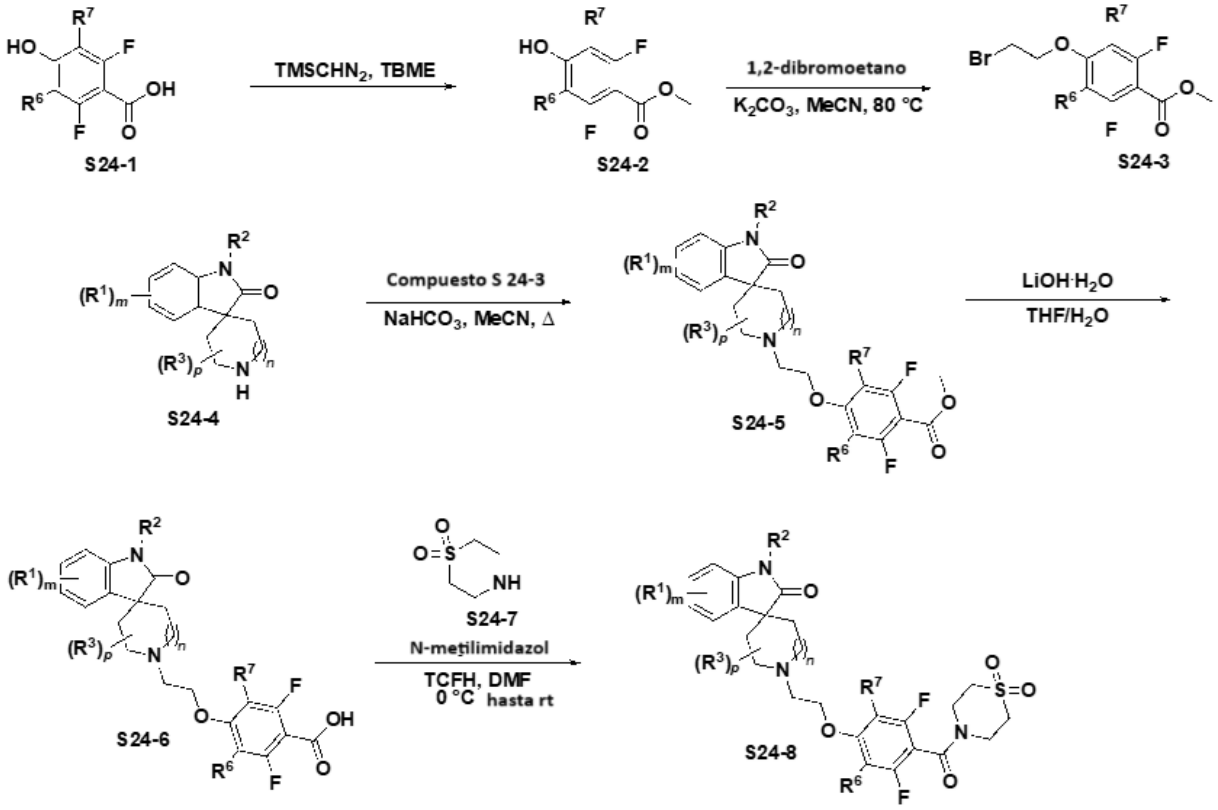
[0597] Los compuestos de fórmula **S22-2** se pueden obtener mediante tratamiento del compuesto **S22-1** con una base como hidruro de sodio y un agente alquilante como yodometano, como se representa en el **Esquema 22**.

Esquema 23.



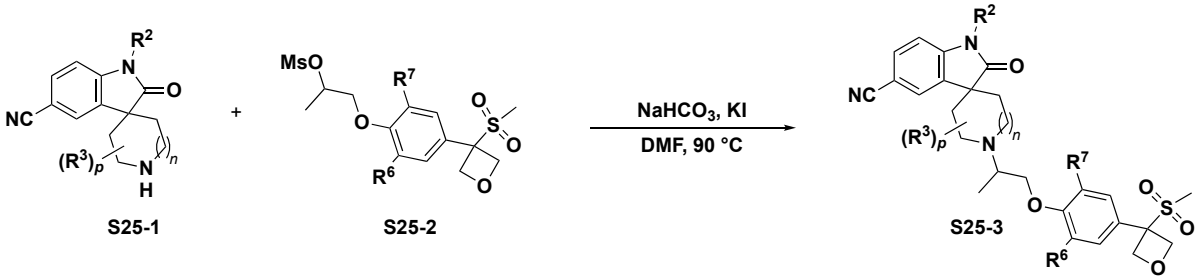
[0598] Las amidas primarias de fórmula **S23-7** se pueden generar según el **Esquema 23**. La borilación catalizada por paladio de la pirimidina **S23-1** seguida de oxidación da el compuesto **S23-3**. La alquilación con 1,2-dibromoetano para proporcionar **S23-4** y el acoplamiento con la amina **S23-5** en las condiciones descritas anteriormente (**Esquema 12**) genera el compuesto **S23-6**. La conversión del nitrilo en la amida primaria **S23-7** se produce tras el tratamiento con carbonato de potasio y H_2O_2 acuoso.

Esquema 24.



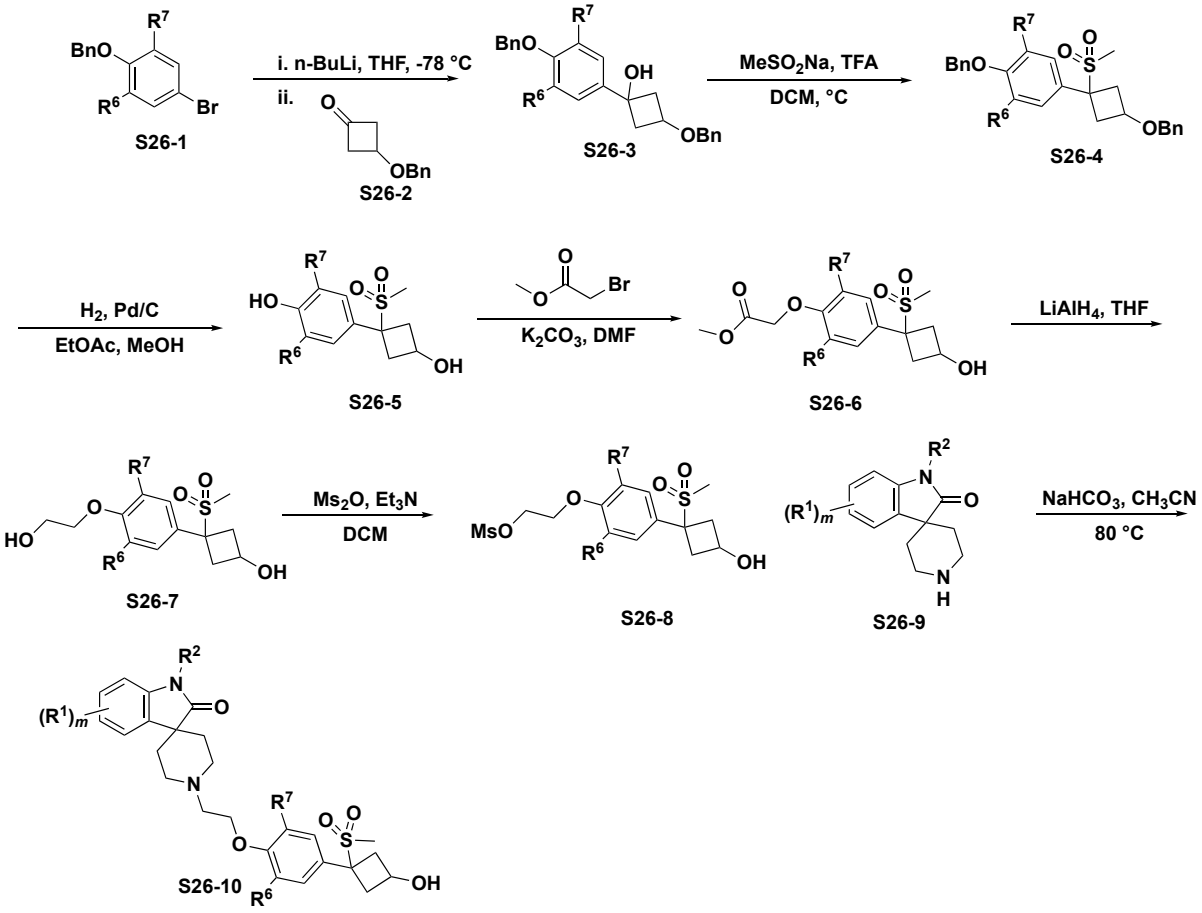
[0599] Los compuestos de fórmula **S24-8** se pueden sintetizar según el **Esquema 24**. La esterificación y alquilación del ácido carboxílico **S24-1** proporciona bromuro de alquilo **S24-3**. El acoplamiento con la amina **S24-4** en condiciones estándar (**Esquema 12**) da **S24-5**. La hidrólisis seguida de la formación de un enlace amida con la amina **S24-7**, usando N-metil imidazol y TCFH, da **S24-8**.

Esquema 25



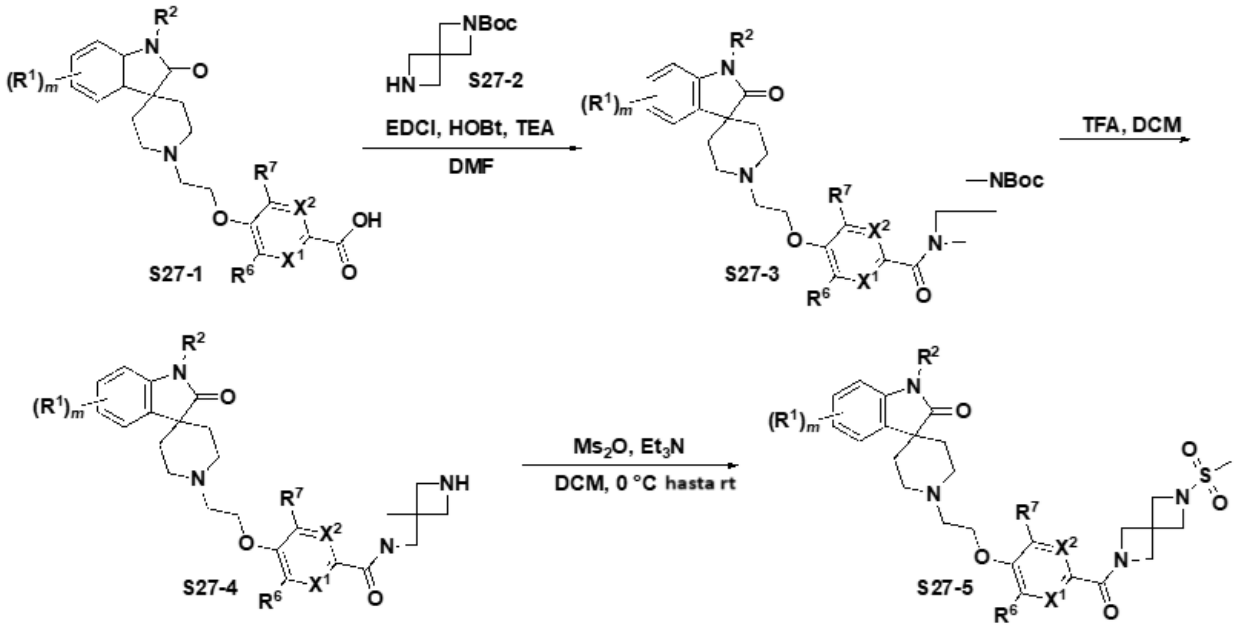
[0600] Los compuestos de fórmula **S25-3** también se pueden preparar mediante reacción de una amina como **S25-1** con un mesilato secundario como **S25-2** en presencia de $NaHCO_3$ y yoduro de potasio en DMF a temperatura elevada, como se representa en el **Esquema 25**. Los compuestos de fórmula **S25-3** pueden purificarse adicionalmente mediante SFC quiral para generar análogos isoméricamente puros.

Esquema 26



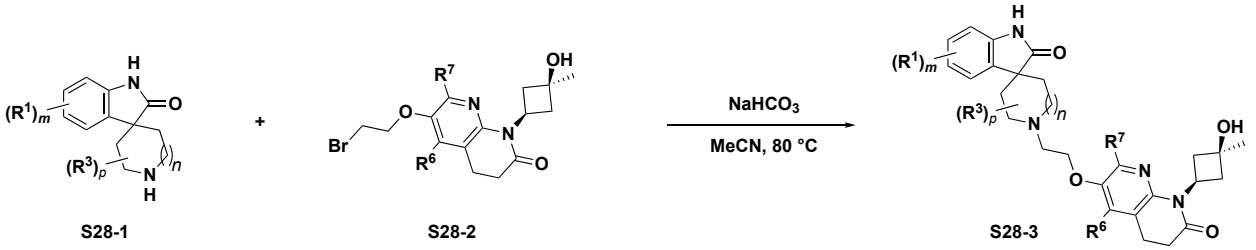
[0601] Los compuestos de fórmula **S26-10** se pueden preparar según el **Esquema 26**. El intercambio de litio-halógeno con bromuro de arilo **S26-1**, seguido de la adición de una cetona como **S26-2**, da el alcohol **S26-3** como una mezcla de isómeros cis y trans. La reacción con metanosulfinato de sodio y TFA da la sulfona **S26-4**. La eliminación de los éteres bencílicos mediante hidrogenación da el diol **S26-5**. La alquilación selectiva del resto fenol con acetato de bromoetilo da el éster **S26-6**. La reducción con $LiAlH_4$ da el alcohol **S26-7**, que puede convertirse en **S26-8** y acoplarse con la amina **S26-9** usando los procedimientos descritos anteriormente (**Esquema 12**). Se puede lograr una purificación adicional de **S26-10** para obtener estereoisómeros individuales mediante métodos tales como HPLC de fase inversa o SFC quiral.

Esquema 27



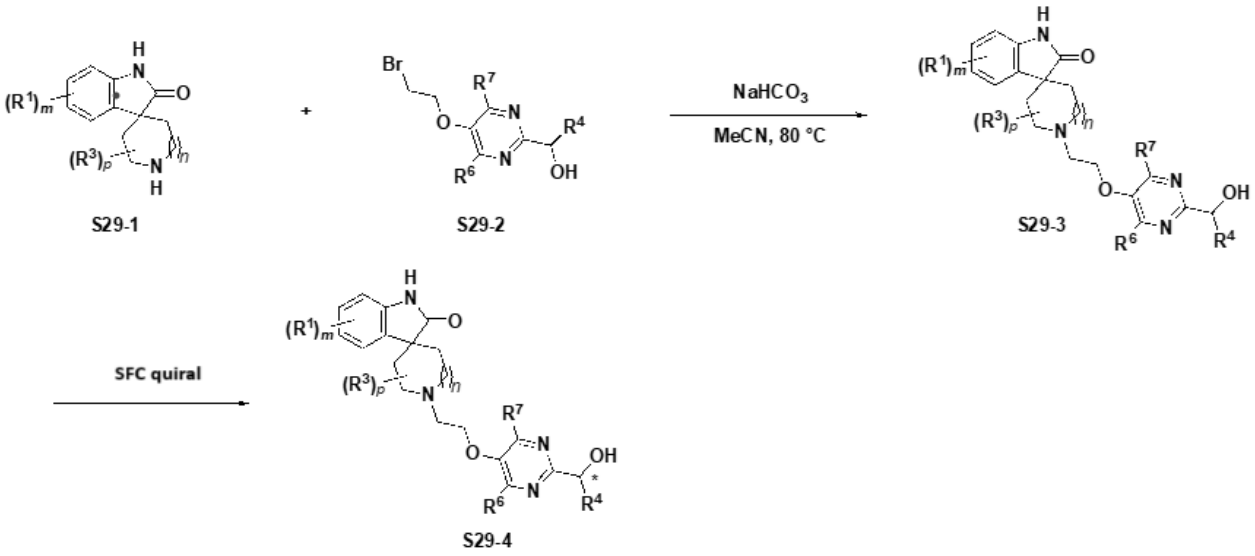
[0602] Los compuestos de fórmula **S27-5** se pueden preparar según el **Esquema 27**. El acoplamiento del ácido **S27-1** con una amina como **S27-2** bajo la acción de EDCI y HOBt da la amida **S27-3**. El tratamiento con un ácido prótico como el TFA da la amina **S27-4**. La amina **S27-4** se puede elaborar más, por ejemplo mediante reacción con anhídrido metanosulfónico y TEA, para dar compuestos como **S27-5**.

Esquema 28



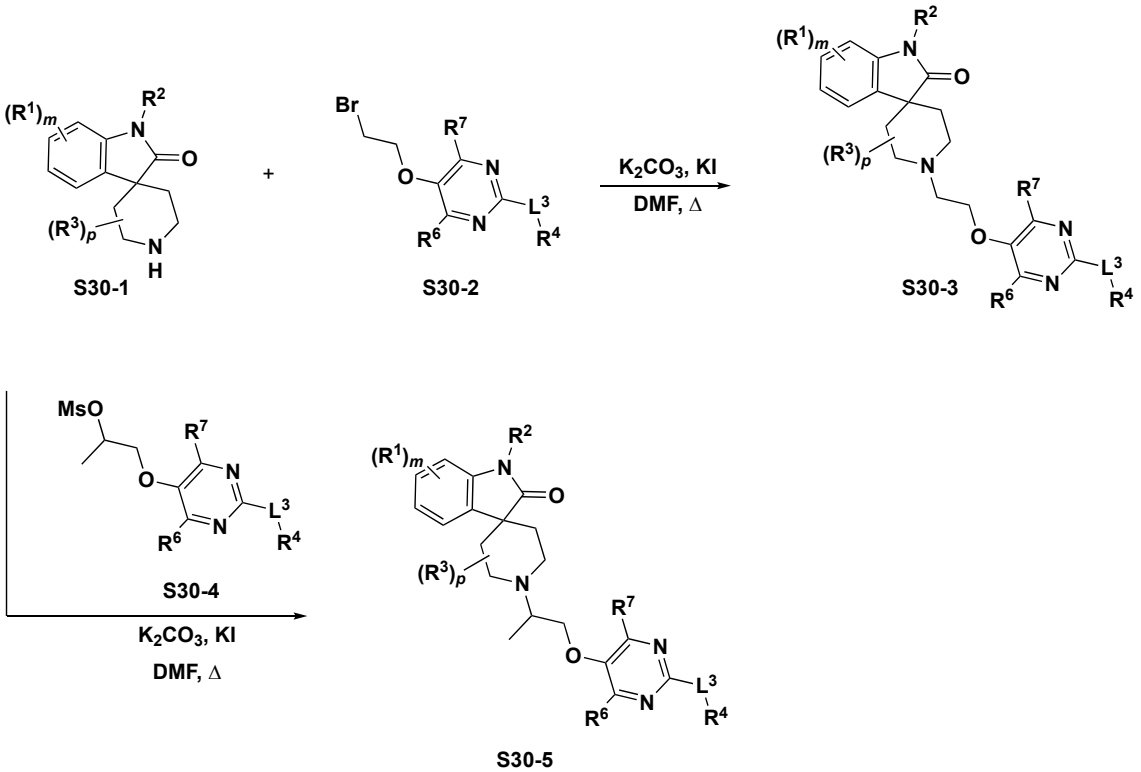
[0603] Los compuestos de fórmula **S28-3** se pueden preparar según el **Esquema 28**, usando condiciones de reacción similares a las descritas anteriormente. El acoplamiento de la amina **S28-1** con azatetrahidronaftiridinonas que contienen restos de alcohol terciario como **S28-2** se produce al calentar en un disolvente aprótico como acetonitrilo en presencia de una base inorgánica como bicarbonato de sodio para dar compuestos de fórmula **S28-3**.

Esquema 29



[0604] Los compuestos de fórmula **S29-4** se pueden preparar según el **Esquema 29**. La reacción con amina **S29-1** con un bromuro de alquilo que tiene un alcohol secundario como **S29-2** se produce al calentar en un disolvente aprótico como acetonitrilo en presencia de una base inorgánica como bicarbonato de sodio para dar compuestos de fórmula **S29-3**. Se puede utilizar una purificación adicional utilizando métodos como SFC quiral para generar análogos de isómero único como **S29-4**.

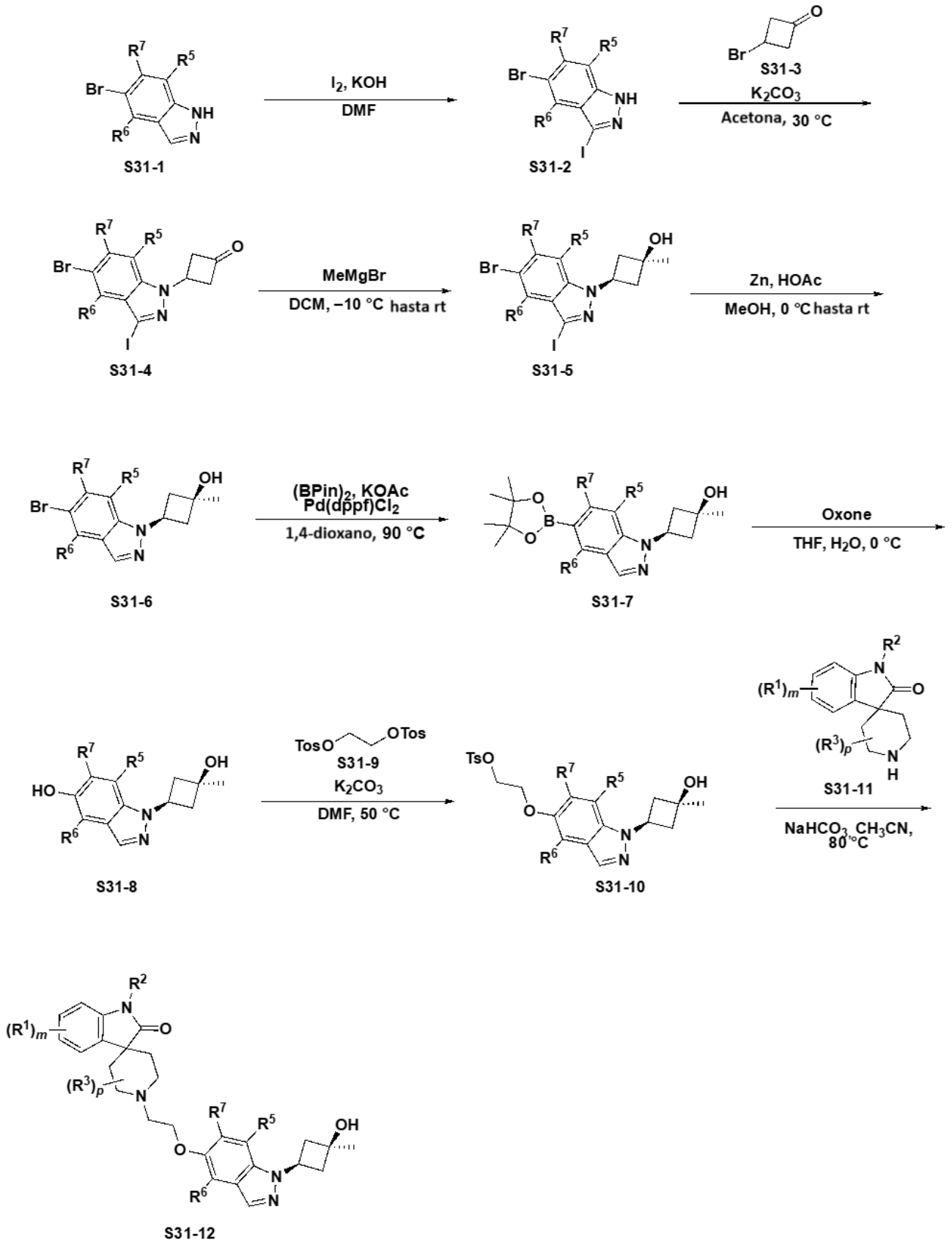
Esquema 30.



[0605] En el **Esquema 30** se representan los compuestos de fórmula **S30-3** y **S30-5**, que tienen múltiples sustituyentes en el resto pirimidina. Por lo tanto, el acoplamiento de la sal de amina HCl **S30-1** con haluro de

alquilo **S30-2** se puede lograr calentando en un disolvente aprótico como DMF, en presencia de carbonato de potasio y yoduro de potasio, para liberar compuestos de fórmula **30-3**. Alternativamente, el acoplamiento en condiciones de reacción idénticas a las descritas anteriormente con la amina **S30-1** y un centro quiral que tiene un intermediario como **S30-4** puede dar lugar a compuestos de fórmula **S30-5**. Si se desea, se puede lograr una purificación adicional de **S30-5** utilizando métodos como el SFC quiral.

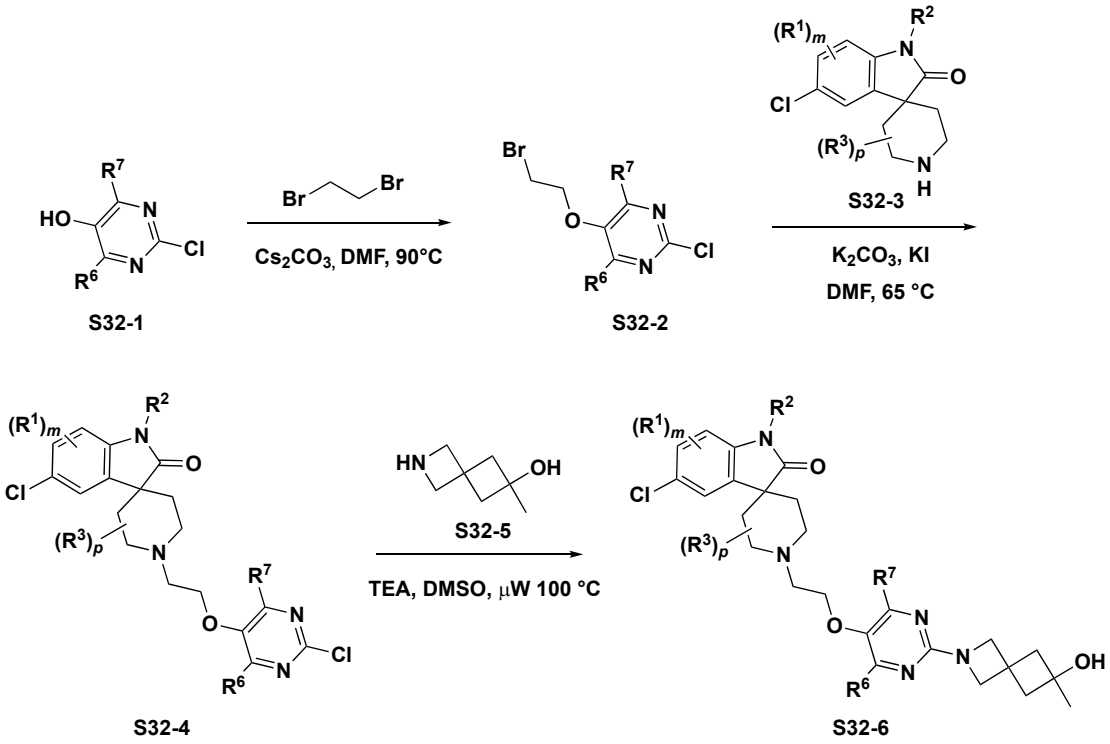
Esquema 31



[0606] Los compuestos de fórmula **S31-12** se pueden preparar según el **Esquema 31**. El tratamiento del

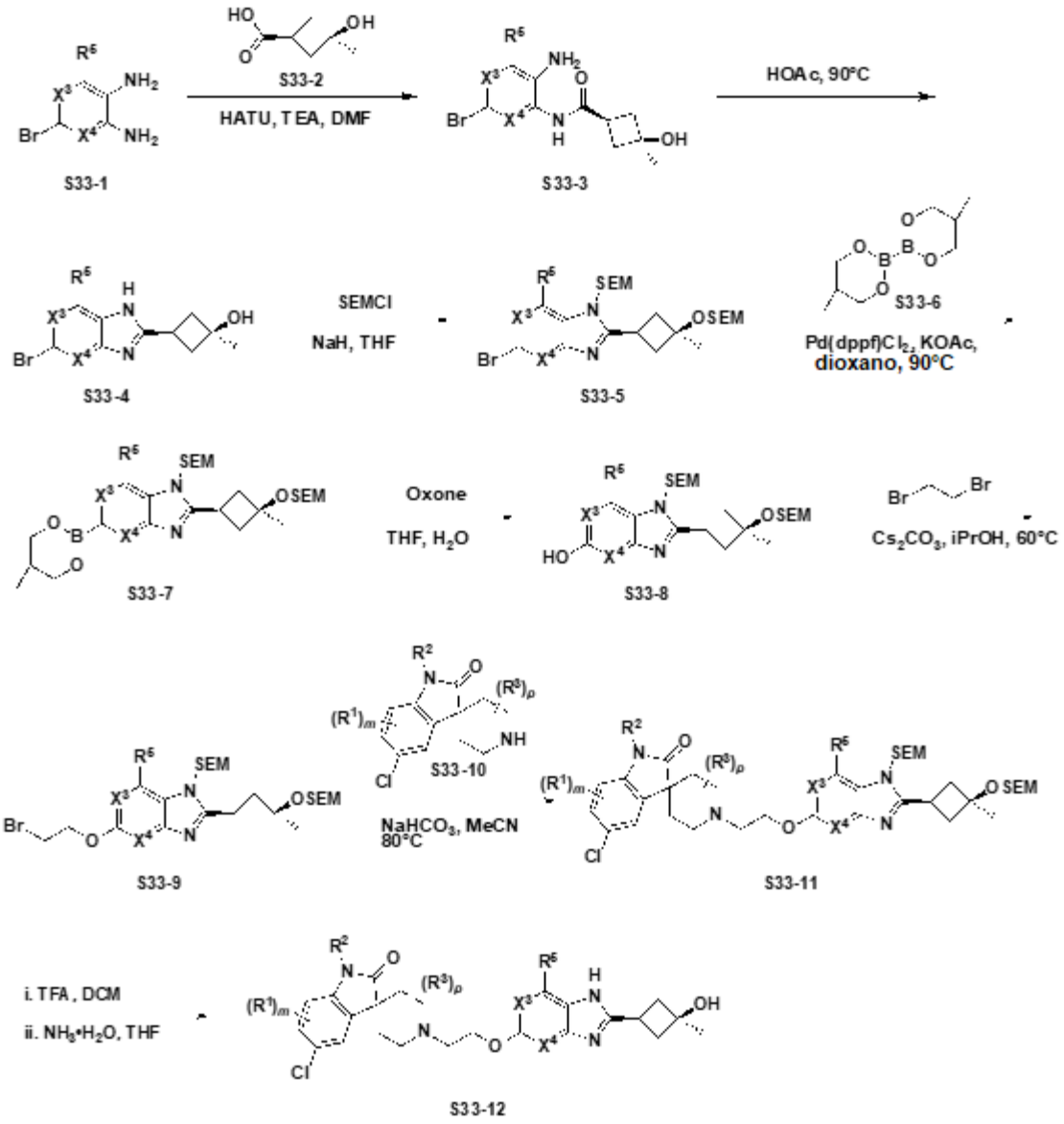
indazol **S31-1** con yodo e hidróxido de potasio en un disolvente como DMF proporciona **S31-2**. La alquilación de **S31-2** con un electrófilo como **S31-3** se produce en presencia de una base inorgánica como carbonato de potasio en acetona tibia para dar **S31-4**. El tratamiento con un reactivo de Grignard como el bromuro de metilmagnesio a –10 °C en un disolvente como el DCM da el alcohol terciario **S31-5**. La protodesyodación se produce mediante tratamiento con Zn metálico y ácido acético en metanol para dar **S31-6**. La borilación catalizada por paladio se puede realizar en un disolvente como 1,4-dioxano mediante reacción con bis(pinacolato)diboro, acetato de potasio como base, y un catalizador de paladio como [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) para dar **S31-7**. La reacción con Oxone da lugar al alcohol **S31-8**. La alquilación de fenol se produce mediante el tratamiento con un electrófilo como el bistosilato **S31-9** para dar **S31-10**. Calentar una mezcla de **S31-10**, una amina nucleófila como **S31-11**, y una base inorgánica como bicarbonato de sodio en un disolvente como acetonitrilo da compuestos de fórmula **S31-12**.

Esquema 32



[0607] Los compuestos de fórmula **S32-6** se pueden preparar según el **Esquema 32**. Calentar una mezcla de **S32-1**, 1,2-dibromoetano, y una base inorgánica como carbonato de cesio da **S32-2**. Calentar una mezcla de **S32-2**, una amina nucleófila como **S32-3**, una base inorgánica como bicarbonato de sodio, y yoduro de potasio en un disolvente como DMF da compuestos de fórmula **S32-4**. Los compuestos de fórmula **S32-4** se pueden elaborar adicionalmente mediante reacción de S_NAr con una amina como **S32-5**, una base de amina terciaria como trietilamina, en DMSO a 100 °C en un reactor de microondas para dar compuestos de fórmula **S32-6.**

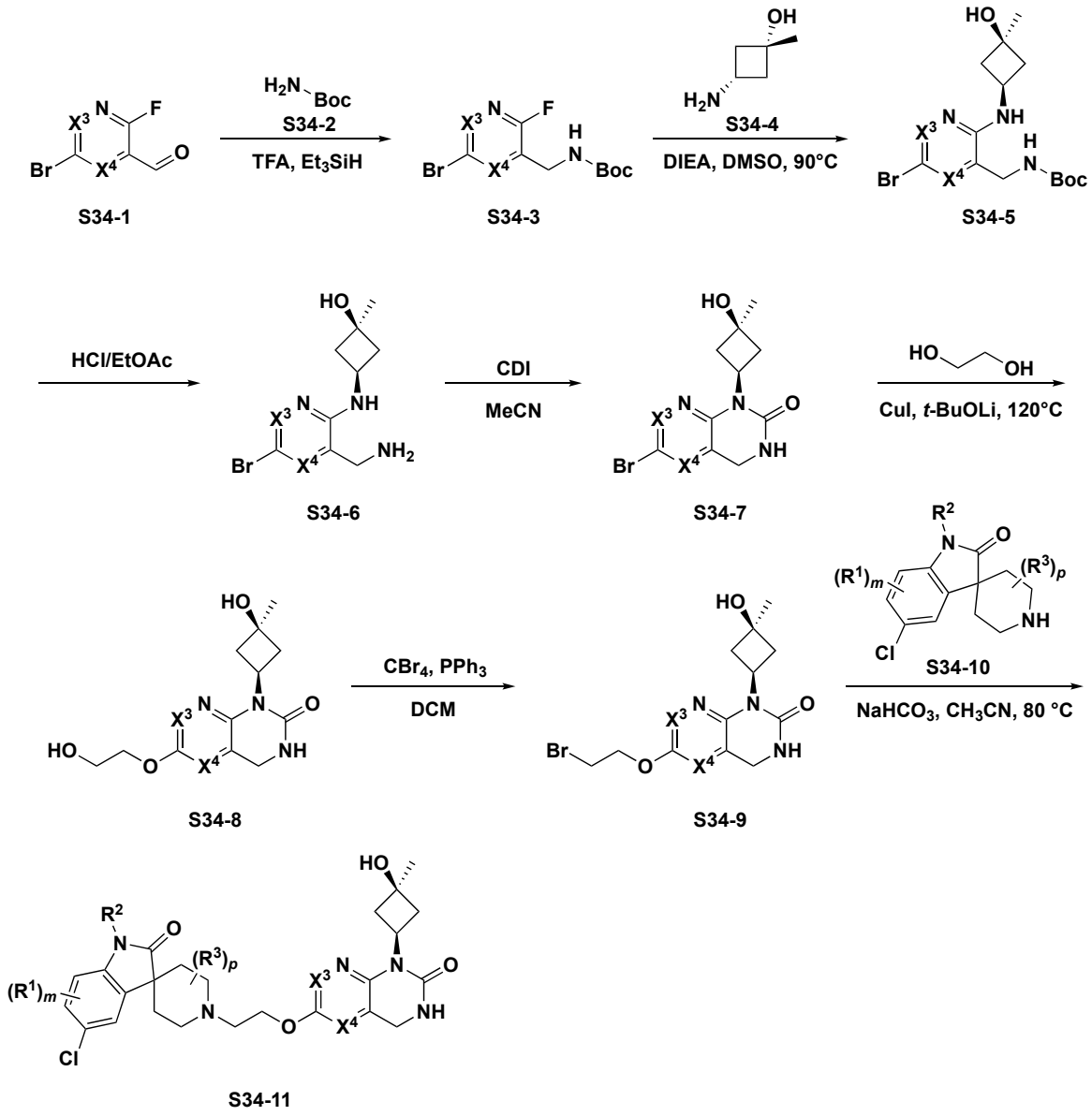
Esquema 33



[0608] Los compuestos de fórmula **S33-12** se pueden preparar según el **Esquema 33**. La reacción del derivado de diamina **S33-1** con un ácido carboxílico como **S33-2** da la amida **S33-3**. La ciclación a bencimidazol **S33-4** se puede lograr calentando **S33-3** en ácido acético. El tratamiento de **S33-4** con un exceso de cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo e hidruro de sodio en un disolvente aprótico como THF da **S33-5**. La borilación catalizada por paladio se puede realizar en un disolvente como 1,4-dioxano mediante reacción con reactivo diboro **S33-6**, acetato de potasio como base, y un catalizador de paladio como [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) para dar **S33-7**. El tratamiento con Oxone en una mezcla de disolventes como THF y agua da **S33-8**. La alquilación con 1,2-dibromoetano en presencia de una base inorgánica como carbonato de cesio da **S33-9**. **S33-9** se puede acoplar con la amina **S33-10** en acetonitrilo caliente en presencia de una base tal como bicarbonato de sodio para dar **S33-11**. La eliminación del grupo protector SEM se logra mediante tratamiento con un ácido prótico como TFA, para dar un bencimidazol que

luego puede convertirse en la base libre mediante tratamiento con amoníaco acuoso para liberar compuestos de fórmula **S33-12**.

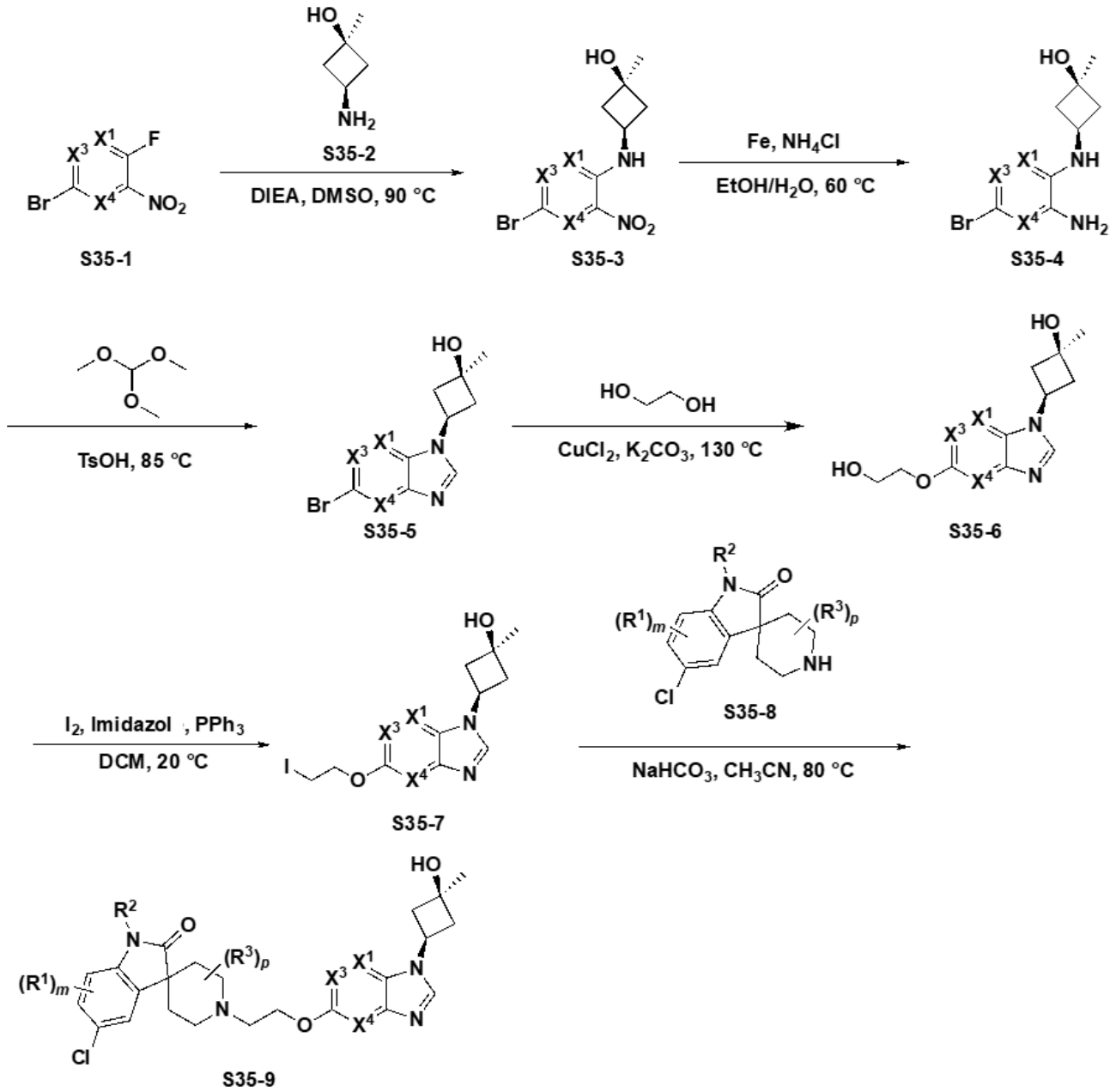
Esquema 34



[0609] Los compuestos de fórmula **S34-11** se pueden preparar según el **Esquema 34**. La aminación reductora de un ortofluoroaldehído como **S34-1** con una amina como **S34-2** con TFA y trietilsilano da **S34-3**. La reacción de S_NAr con una amina como **S34-4** se produce al calentar con DIEA en DMSO para dar **S34-5**. La eliminación del grupo protector Boc mediante tratamiento con un ácido prótico como HCl en un disolvente aprótico como EtOAc da la amina **S34-6**, que puede sufrir conversión en urea cíclica tras el tratamiento con CDI para dar **S34-7**. Calentar **S34-7** en etilenglicol, yoduro de cobre (I) y terc-butóxido de litio da el alcohol **S34-8**. La conversión del resto de alcohol en un bromuro de alquilo se puede lograr mediante reacción con tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina en un disolvente como DCM para dar **S34-9**. **S34-9** se puede acoplar

con la amina **S34-10** en acetonitrilo caliente en presencia de una base tal como bicarbonato de sodio para dar compuesto de fórmula **S34-11**.

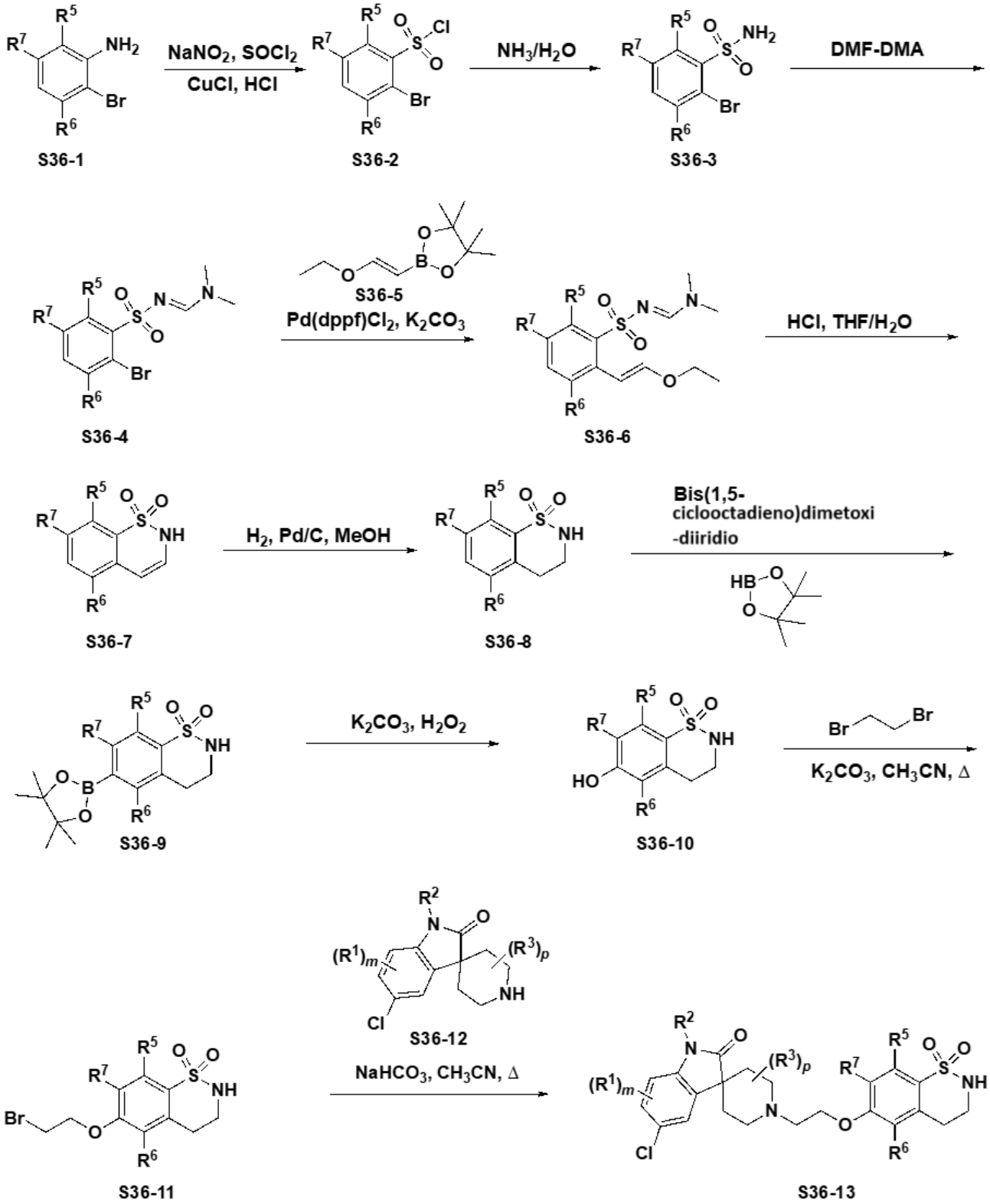
Esquema 35



[0610] Los compuestos de fórmula **S35-9** se pueden preparar según el **Esquema 35**. La reacción S_NAr entre **S35-1** y la amina **S35-2** se produce al calentar con una base de amina terciaria como DIEA en disolvente DMSO para dar **S35-3**. La reducción del grupo nitro calentando con hierro y cloruro de amonio en un disolvente mixto como etanol y agua da **S35-4**.Luego, S**35-4** se convierte en el derivado de bencimidazol **S35-5** calentando en ortoformiato de trimetilo en presencia de ácido p-toluenosulfónico. Calentar **S35-5** en etilenglicol en presencia de cloruro de cobre (II) y carbonato de potasio da el alcohol primario **S35-6**. La

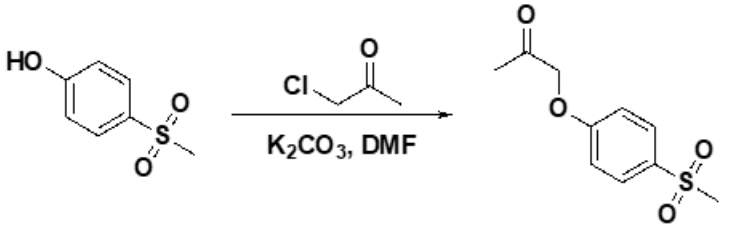
conversión al yoduro de alquilo mediante tratamiento con yodo, imidazol y trifenilfosfina proporciona **S35-7**. **S35-7** se puede acoplar con la amina **S35-8** en acetonitrilo caliente en presencia de una base tal como bicarbonato de sodio para dar compuesto de fórmula **S35-9**.

Esquema 36



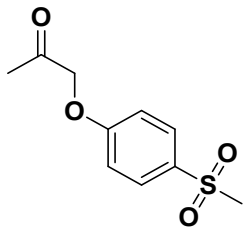
[0611] Los compuestos de fórmula **S36-13** se pueden preparar según el **Esquema 36**. La conversión de anilina **S36-1** al correspondiente cloruro de sulfonilo **S36-2** se produce tras el tratamiento con nitrito de sodio, cloruro de tionilo, cloruro de cobre (I) y HCl. La reacción de **S36-2** con amoníaco acuoso proporciona la sulfonamida **S36-3**. La reacción con N,N-dimetilformamida dimetil acetal genera N-sulfonilformamidina **S36-4**. El acoplamiento de Suzuki con un éster de boronato de vinilo como **S36-5** da el éter enol **S36-6**. El tratamiento con HCl conduce a la hidrólisis de la formamidina y el éter enol y la ciclación para dar **S36-7**. La hidrogenación de **S36-7** con Pd/C como catalizador da **S36-8**. La oxidación C-H de **S36-8** con pinacol borano en presencia del catalizador Bis(1,5-ciclooctadieno)dimetoxidiridio da **S36-9**, que puede sufrir oxidación tras el tratamiento con H_2O_2 y carbonato de potasio para dar el derivado de fenol **S36-10**. **S36-10** se alquila con 1,2-dibromoetano en las condiciones descritas anteriormente para liberar **S36-11**. El acoplamiento de **S36-11** con la amina **S36-12** en las condiciones descritas anteriormente da compuestos de fórmula **S36-13**.

Procedimiento General para el Intermediario A-1



Intermediario A-1

Paso 1: 1-(4-metanosulfonilfenoxi)propan-2-ona



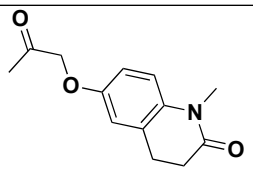
[0612] Una mezcla de 4-metilsulfonilfenol (500 mg, 2,90 mmol), 1-cloropropan-2-ona (268 mg, 2,90 mmol) y K_2CO_3 (521 mg, 3,77 mmol) en DMF (10 mL) se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió H_2O (20 mL). La mezcla bifásica se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (20 mL), salmuera (20ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar 1-(4-metilsulfonilfenoxi)propan-2-ona (**producto intermediario A-1**), que se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. MS = 229,1 $[M+H]^+$.

[0613] El siguiente intermediario en la Tabla 2 se preparó según procedimientos similares a los descritos para el **Intermediario A-1** usando los materiales de partida apropiados.

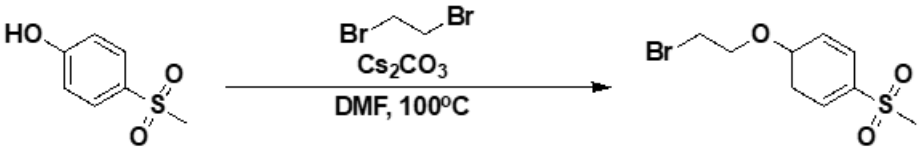
Procedimiento General para el Intermediario A-2

Tabla 2.

Núm. de	Estructura	Nombre IUPAC	Masa exacta

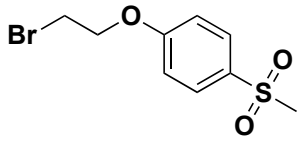
intermediario			$[M+H]^+$
A-2		1-metil-6-(2-oxopropoxi)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona	Calculado 234,1 Encontrado 234,2

Procedimiento General para el Intermediario A-3



Intermediario A-3

Paso 1: 1-(2-bromoetoxi)-4-metanosulfonilbenceno:



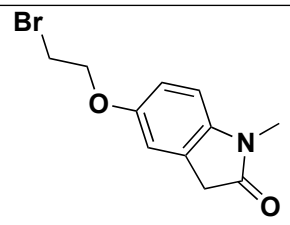
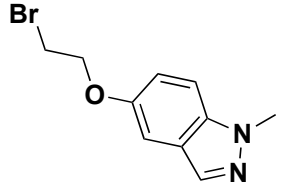
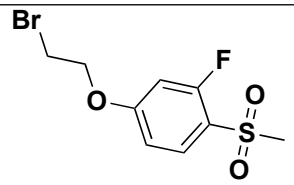
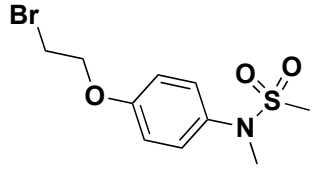
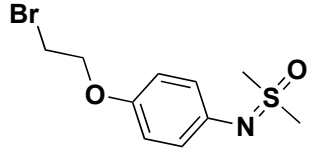
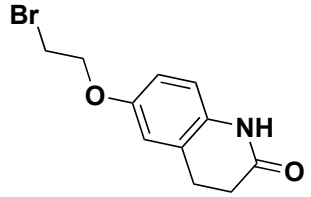
[0614] A una solución de 4-(metilsulfonil)fenol (5,00 g, 29,0 mmol) en DMF (50 mL) se le añadió Cs_2CO_3 (18,9 g, 58,1 mmol) y 1,2-dibromoetano (11,0 mL, 145 mmol). La mezcla se agitó a 100°C durante 4 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (250 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na_2SO_4, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 40 g, 0–60% EtOAc:éter de petróleo). El producto bruto se trituró con MTBE (10 mL) para dar 1-(2-bromoetoxi)-4-metanosulfonilbenceno (**Intermediario A-3**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,85 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,44 (t, *J* = 4,2 Hz, 2H), 3,84 (t, *J* = 4,2 Hz, 2H), 3,16 (s, 3H). MS = 279,0 / 281,0 $[M+H]^+$.

[0615] Los siguientes intermediarios en la Tabla 3 se prepararon según procedimientos similares a los pasos descritos para el **Intermediario A-3** usando los materiales de partida apropiados.

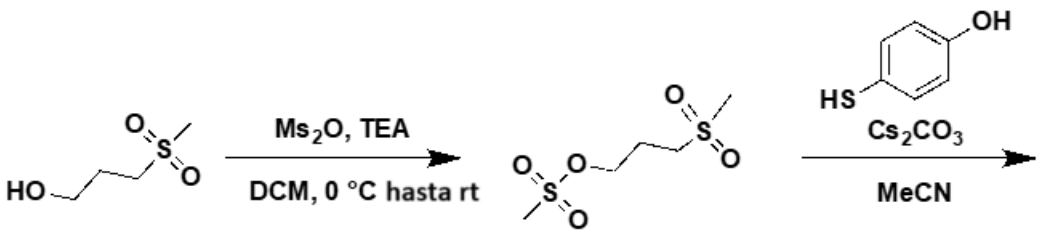
Procedimiento General para los Intermediarios A-4 a A-8 y A-83

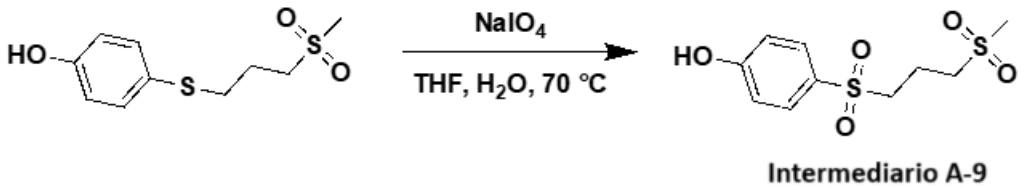
Tabla 3.

Núm. de intermediario	Estructura	Nombre IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$

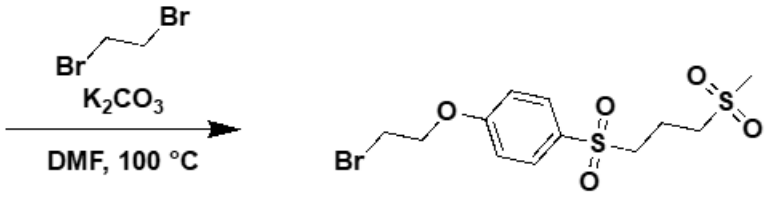
A-4		5-(2-bromoetoxi)-1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona	Calculado 270,0 Encontrado 270,0
A-5		5-(2-bromoetoxi)-1-metil-1H-indazol	Calculado 255,0 Encontrado 255,0
A-6		4-(2-bromoetoxi)-2-fluoro-1-metanosulfonilbenceno	Sin carga en LCMS
A-7		*N*-[4-(2-bromoetoxi)fenil]-*N*-metilmetanosulfonamida	Calculado 308,0 Encontrado 308,0
A-8		{[4-(2-bromoetoxi)fenil]imino}dimetil-λ⁶-sulfanona	Calculado 292,0 Encontrado 292,0
A-83		6-(2-bromoetoxi)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona	Calculado 270,0 / 272,0 Encontrado 270,0 / 271,9

Procedimiento General para Intermediarios A-9 y A-10



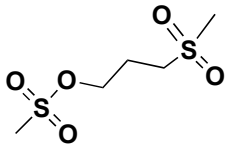


Intermediario A-9



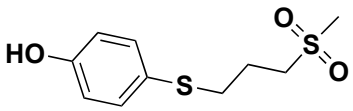
Intermediario A-10

Paso 1: metanosulfonato de 3-metanosulfonilpropilo



[0616] A una solución a 0 °C de 3-metanosulfonilpropan-1-ol (500 mg, 3,62 mmol) en DCM (5 mL) se le añadió TEA (1,01 mL, 7,24 mmol) y anhídrido metanosulfónico (945 mg, 5,43 mmol). La mezcla se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (20 mL) y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera **(**15 mL), se secaron en Na_2SO_4**,** se filtraron, y se concentraron al vacío para dar metanosulfonato de 3-metanosulfonilpropilo, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

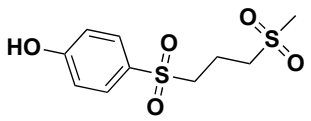
Paso 2: 4-[(3-metanosulfonilpropil)sulfanil]fenol



[0617] A una mezcla de 4-sulfanilfenol (319 mg, 2,52 mmol) y metanosulfonato de 3-metanosulfonilpropilo (390 mg, 1,80 mmol) en MeCN (10 mL) se le añadió Cs_2CO_3 (705 mg, 2,16 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h, después se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (12 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal

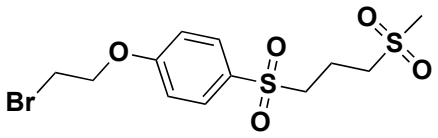
(cartucho Biotage 4 g, 0–60% EtOAc:éter de petróleo) para dar 4-[(3-metanosulfonilpropil)sulfanil]fenol. MS = 245,1 $[M–H]^-$.

Paso 3: 4-(3-metanosulfonilpropanosulfonil)fenol



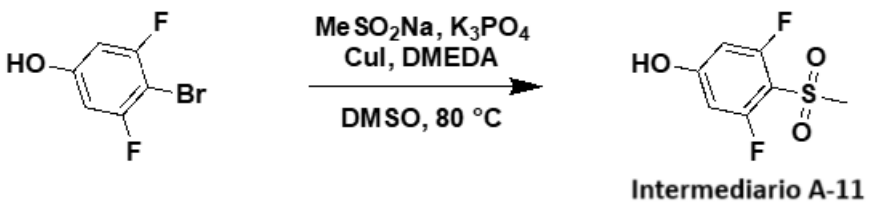
[0618] A una solución de 4-[(3-metanosulfonilpropil)sulfanil]fenol (370 mg, 1,50 mmol) en THF (3 mL) y H_2O (3 mL) se le añadió $NaIO_4$ (250 µl, 4,51 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con Na_2SO_3 acuoso saturado (20 mL), después se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 4 g, 0–60% EtOAc:éter de petróleo) para dar 4-(3-metanosulfonilpropanosulfonil)fenol (**Intermediario A-9**). MS = 277,1 $[M–H]^-$.

Paso 4: 1-(2-bromoetoxi)-4-(3-metanosulfonilpropanosulfonil)benceno



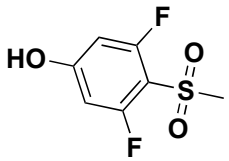
[0619] A una solución de 4-(3-metanosulfonilpropanosulfonil)fenol (**Intermediario A-9**) (300 mg, 1,08 mmol) en DMF (3 mL) se le añadió K_2CO_3 (223 mg, 1,62 mmol) y 1,2-dibromoetano (407 µl, 5,39 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (8 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2, 1:1 EtOAc:éter de petróleo) para dar 1-(2-bromoetoxi)-4-(3-metanosulfonilpropanosulfonil)benceno (**Intermediario A-10**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,47 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,86 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,43 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,00–1,92 (m, 2H).

Procedimiento General para el Intermediario A-11



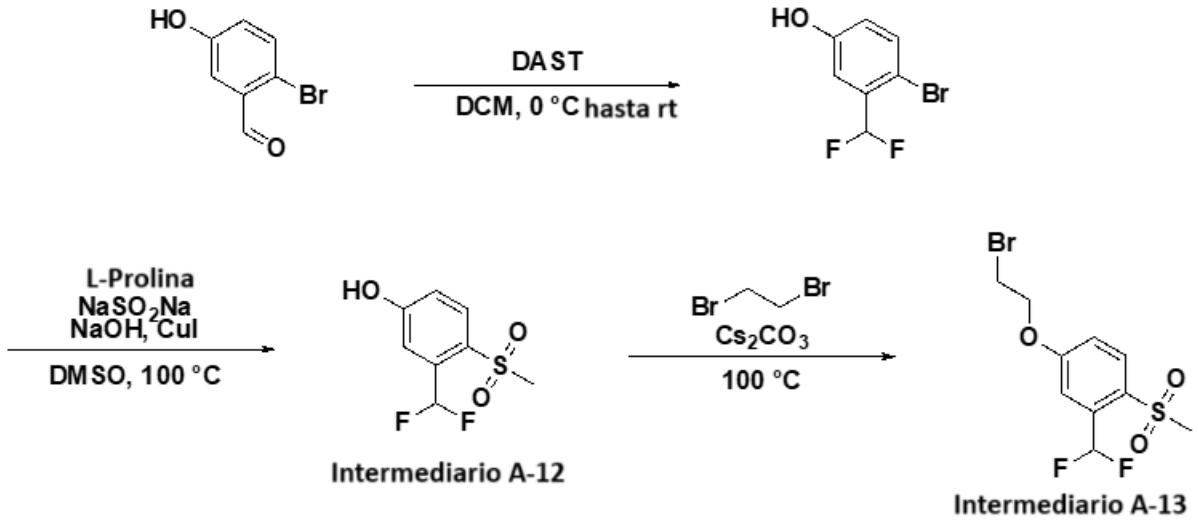
Intermediario A-11

Paso 1: 3,5-difluoro-4-metanosulfonilfenol

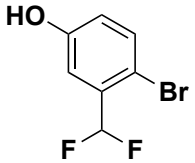


[0620] A una solución de 4-bromo-3,5-difluorofenol (1,00 g, 4,78 mmol) y $MeSO_2Na$ (4,88 g, 47,8 mmol) en DMSO (15 mL) se le añadió CuI (91,1 mg, 0,478 mmol), DMEDA (84 mg, 0,956 mmol) y K_3PO_4 (203 mg, 0,956 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 12 g, 0–50% EtOAc:éter de petróleo) para dar el producto bruto. El producto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Agela C_{18}, metanol 5–35 %: HCl 0,04 % en H_2O) para dar 3,5-difluoro-4-metanosulfonilfenol **(Intermediario A-11**). MS = 207,1 $[M–H]^–$.

Procedimiento General para Intermediarios A-12 y A-13



Paso 1: 4-bromo-3-(difluorometil)fenol



[0621] A una solución a 0 °C de 2-bromo-5-hidroxibenzaldehído (17,6 g, 87,5 mmol) en DCM (170 mL) se le añadió DAST (14,1 g, 87,6 mmol) en una porción. La mezcla se dejó templar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (150 mL), y se extrajo con DCM (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 120 g, 8–15% EtOAc:éter de

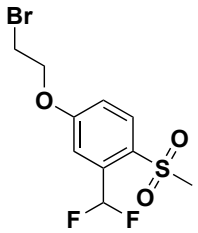
petróleo) para dar 4-bromo-3-(difluorometil)fenol.

Paso 2: 3-(difluorometil)-4-metanosulfonilfenol



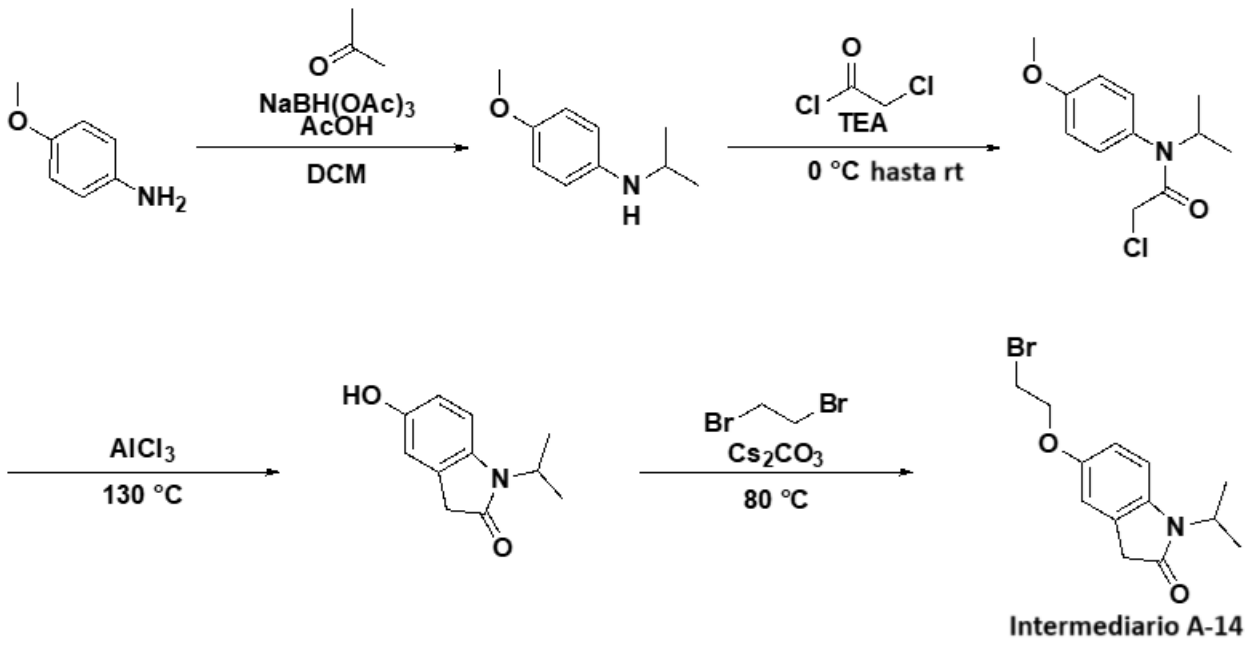
[0622] Una mezcla de 4-bromo-3-(difluorometil)fenol (3,60 g, 16,1 mmol), metanosulfinato de sodio (16,5 g, 161 mmol), NaOH (323 mg, 8,07 mmol), ácido (2*S*)-pirrolidina-2-carboxílico (929 mg, 8,07 mmol) y yoduro de cobre (I) (3,07 g, 16,1 mmol) en DMSO (40 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 (3x). La mezcla se agitó a 100°C durante 48 h. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (200 mL) y después se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 300 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 80 g, 0–30% EtOAc:éter de petróleo) para dar 3-(difluorometil)-4-metanosulfonilfenol (**Intermediario A-12**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,04 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,67–7,40 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,11 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 3,21 (s, 3H).

Paso 3: 4-(2-bromoetoxi)-2-(difluorometil)-1-metanosulfonilbenceno

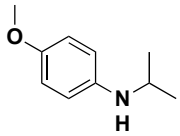


[0623] A una solución de 3-(difluorometil)-4-metanosulfonilfenol (300 mg, 1,35 mmol) en 1,2-dibromoetano (7,5 mL) se le añadió Cs_2CO_3 (1,32 g, 4,05 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se removieron los sólidos mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 20 g, 0–30% EtOAc:éter de petróleo) para dar 4-(2-bromoetoxi)-2-(difluorometil)-1-metanosulfonilbenceno (**Intermediario A-13**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,99 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,74–7,55 (m, 1H), 7,47–7,32 (m, 2H), 4,56–4,49 (m, 2H), 3,87–3,82 (m, 2H), 3,26 (s, 3H).

Procedimiento General para el Intermediario A-14

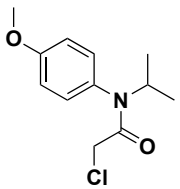


Paso 1: 4-metoxi-*N*-(propan-2-il)anilina



[0624] A una solución de 4-metoxianilina (500 mg, 4,06 mmol) en DCM (10 mL) se le añadió gota a gota acetona (943 mg, 16,2 mmol) y AcOH (975 mg, 16,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y luego se añadió $NaBH(OAc)_3$ (1,08 g, 5,08 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 12 g, EtOAc 0–30 %:éter de petróleo) para dar 4-metoxi-N-(propan-2-il)anilina. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6,72–6,61 (m, 2H), 6,54–6,45 (m, 2H), 4,81 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,49–3,39 (m, 1H), 1,08 (d, J = 6,4 Hz, 6H). MS = 166,2 $[M+H]^+$.

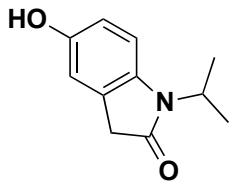
Paso 2: 2-cloro-N-(4-metoxifenil)-*N*-(propan-2-il)acetamida



[0625] Una mezcla de 4-metoxi-N-(propan-2-il)anilina (200 mg, 1,21 mmol), TEA (253 µl, 1,82 mmol) en DCM (3 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 (3x). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota cloruro de 2-cloroacetilo (273 mg, 2,42 mmol). La reacción se dejó templar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (15 mL) y se extrajo con EtOAc

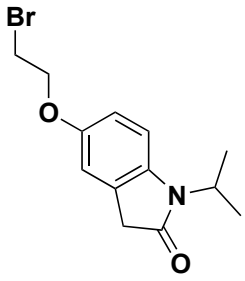
(3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ acuosa saturada (20 mL), seguido de salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Isco 4 g, 0–40% EtOAc:éter de petróleo) para dar 2-cloro-N-(4-metoxifenil)-N-(propan-2-il)acetamida. MS = 242,1 $[M+H]^+$.

Paso 3: 5-hidroxi-1-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona



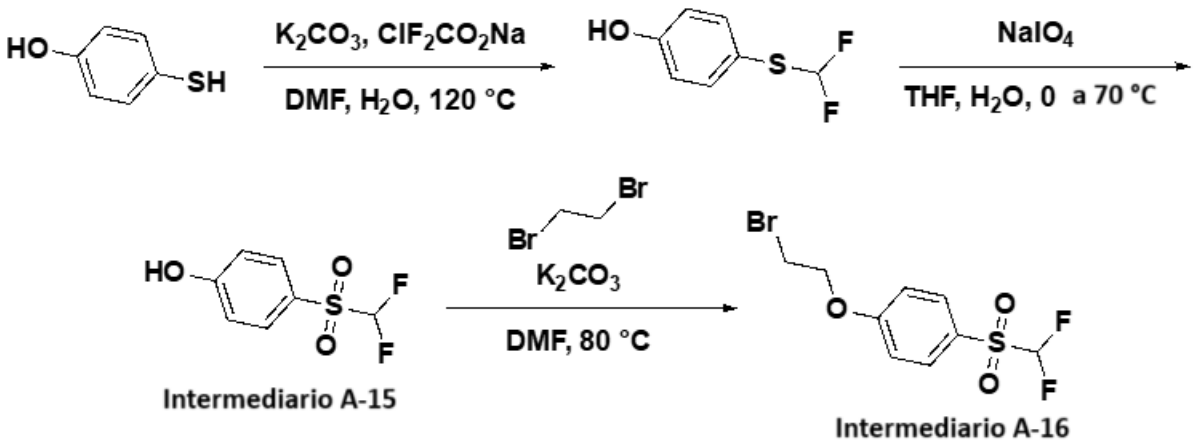
[0626] A 2-cloro-N-(4-metoxifenil)-N-(propan-2-il)acetamida (1,00 g, 4,14 mmol) se le añadió lentamente cloruro de aluminio (2,21 g, 16,6 mmol). La mezcla se agitó a 130 °C durante 3 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con 1,0 M NaOH acuoso (20 mL), se diluyó con H_2O (10 mL), y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Isco 12 g, 0–40% EtOAc:éter de petróleo) para dar 5-hidroxi-1-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona. MS = 192,2 $[M+H]^+$.

Paso 4: 5-(2-bromoetoxi)-1-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona



[0627] A una solución de 5-hidroxi-1-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona (500 mg, 2,61 mmol) en 1,2-dibromoetano (8 mL) se le añadió Cs_2CO_3 (2,56 g, 7,84 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se removieron los sólidos mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Isco 12 g, 0–60% EtOAc:éter de petróleo) para dar 5-(2-bromoetoxi)-1-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona (**Intermediario A-14**). MS = 298,1 / 300,1 $[M+H]^+$.

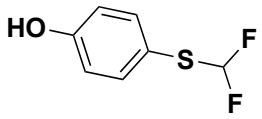
Procedimiento General para Intermediarios A-15 y A-16



Intermediario A-15

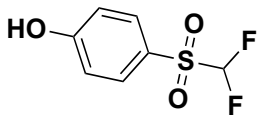
Intermediario A-16

Paso 1: 4-[(difluorometil)sulfanil]fenol



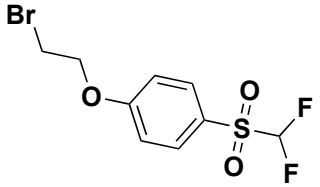
[0628] A una solución de 4-sulfanilfenol (300 mg, 2,38 mmol) en DMF (4 mL) y H_2O (1 mL) se le añadió K_2CO_3 (1,97 g, 14,3 mmol) y ácido 2-cloro-2,2-difluoroacético (302 µL, 3,57 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C durante 15 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 12 g, 0–30% EtOAc:éter de petróleo) para dar 4-[(difluorometil)sulfanil]fenol. MS = 177,0 $[M+H]^+$.

Paso 2: 4-difluorometanosulfonilfenol



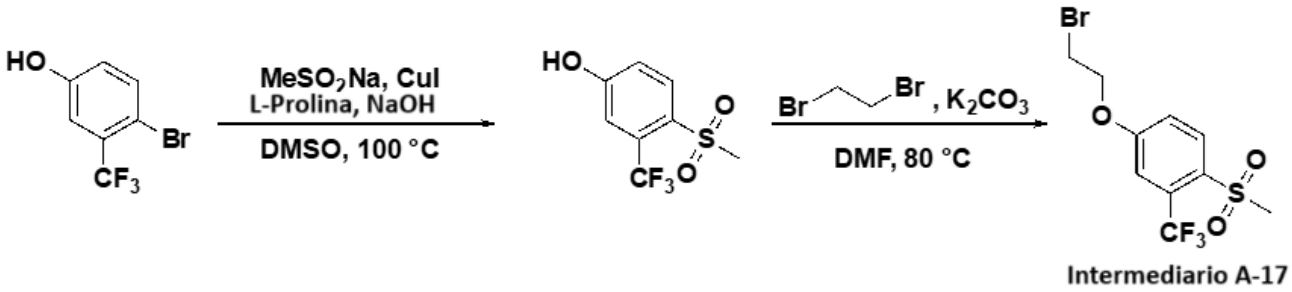
[0629] A una solución a 0 °C de 4-[(difluorometil)sulfanil]fenol (100 mg, 0,568 mmol) en THF (1 mL) y H_2O (1 mL) se le añadió $NaIO_4$ (94,4 µl, 1,70 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 15 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó mediante adición de Na_2SO_3 acuoso saturado (20 mL), y después se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 4 g, 0–30% EtOAc:éter de petróleo) para dar 4-difluorometanosulfonilfenol **(Intermediario A-15**). MS = 207,0 $[M–H]^+$.

Paso 3: 1-(2-bromoetoxi)-4-difluorometanosulfonolbenceno



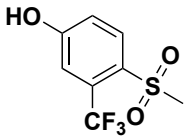
[0630] A una mezcla de 4-(difluorometilsulfonil)fenol (500 mg, 2,40 mmol) y 1,2-dibromoetano (906 µl, 12,0 mmol) en DMF (5 mL) se le añadió K_2CO_3 (664 mg, 4,80 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (20 mL) y después se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 12 g, 0–50% EtOAc:éter de petróleo) para dar 1-(2-bromoetoxi)-4-difluorometanosulfonilbenceno **(Intermediario A-16).** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,80 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 7,21–7,04 (m, 3H), 4,95 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,85 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H).

Procedimiento General para el Intermediario A-17



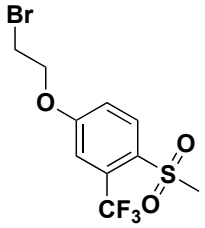
Intermediario A-17

Paso 1: 4-metanosulfonil-3-(trifluorometil)fenol



[0631] Una mezcla de 4-bromo-3-(trifluorometil)fenol (7,00 g, 29,1 mmol), metanosulfinato de sodio (29,7 g, 290 mmol), CuI (2,77 g, 14,5 mmol), NaOH (581 mg, 14,5 mmol) y L-prolina (1,67 g, 14,5 mmol) en DMSO (100 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 (3x). La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 d en atmósfera de N_2. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (80 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 80 g, 0–50% EtOAc:éter de petróleo) para dar 4-metanosulfonil-3-(trifluorometil)fenol. MS = 239,1 $[M–H]^–$.

Paso 2: 4-(2-bromoetoxi)-1-metanosulfonil-2-(trifluorometil)benceno



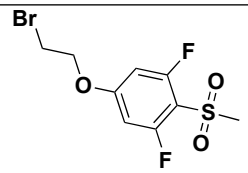
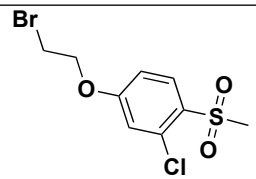
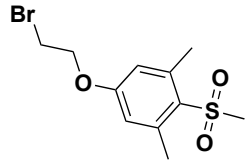
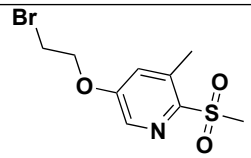
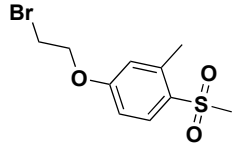
[0632] A una solución de 4-metilsulfonil-3-(trifluorometil)fenol (500 mg, 2,08 mmol) en DMF (5 mL) se le añadió 1,2-dibromoetano (2,36 mL, 31,2 mmol) y K_2CO_3 (575 mg, 4,16 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C

durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (8 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 12 g, 0–25% EtOAc:éter de petróleo) para dar 4-(2-bromoetoxi)-1-metanosulfonil-2-(trifluorometil)benceno (**Intermediario A-17**). MS = 347,0 / 349,0 $[M+H]^+$.

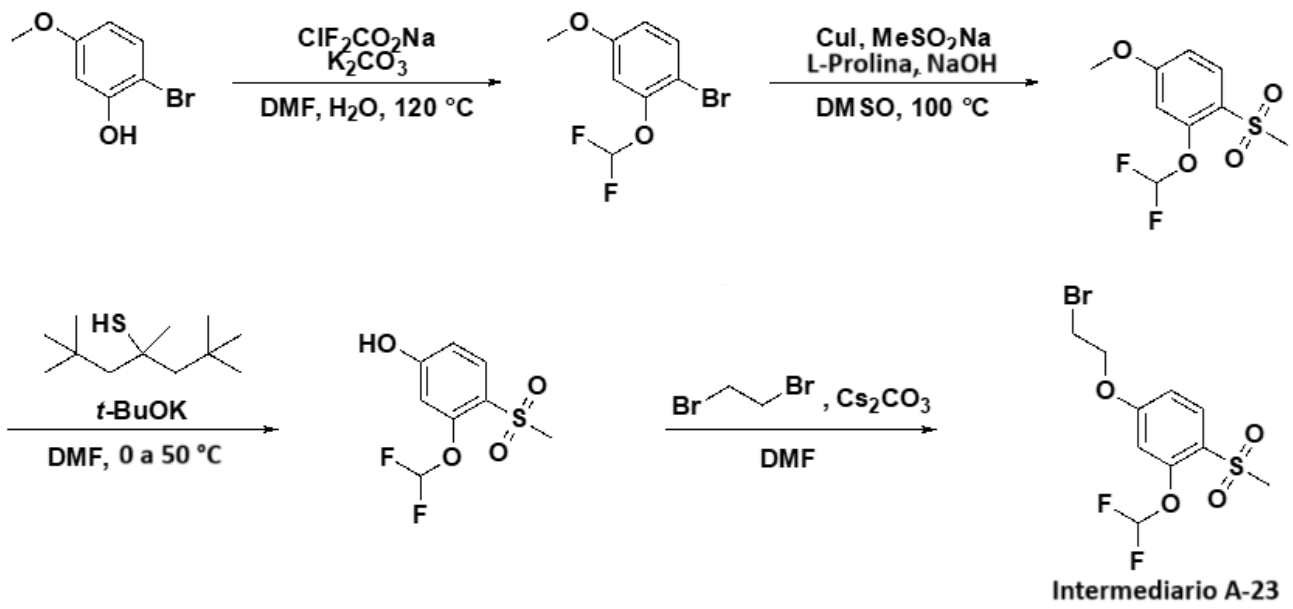
[0633] Los siguientes intermediarios en la Tabla 4 se prepararon según procedimientos similares a los descritos para el **Intermediario A-17** usando los materiales de partida apropiados.

Procedimiento General para los Intermediarios A-18 a A-22

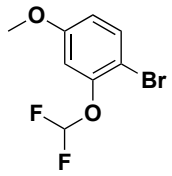
Tabla 4.

Núm. de intermediario	Estructura	Nombre	Masa exacta $[M+H]^+$
A-18		5-(2-bromoetoxi)-1,3-difluoro-2-metanosulfonilbenceno	Calculado 332,0 / 334,0 Encontrado 332,1 / 334,0 $[M+NH_4]^+$
A-19		4-(2-bromoetoxi)-2-cloro-1-metanosulfonilbenceno	Calculado 312,9 / 314,9 Encontrado 312,9 / 315,0
A-20		5-(2-bromoetoxi)-2-metanosulfonil-1,3-dimetilbenceno	Calculado 307,0 / 309,0 Encontrado 307,1 / 309,0
A-21		5-(2-bromoetoxi)-2-metanosulfonil-3-metilpiridina	Calculado 294,0 / 296,0 Encontrado 294,0 / 296,0
A-22		4-(2-bromoetoxi)-1-metanosulfonil-2-metilbenceno	Calculado 293,0 / 295,0 Encontrado 293,0 / 295,0

Procedimiento General para el Intermediario A-23

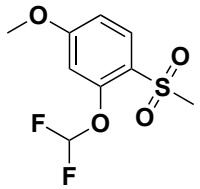


Paso 1: 1-bromo-2-(difluorometoxi)-4-metoxibenceno



[0634] A una solución de 2-bromo-5-metoxifenol (2,50 g, 12,3 mmol) en DMF (36 mL) y H_2O (9 mL) se le añadió K_2CO_3 (10,2 g, 73,9 mmol) y clorodifluoroacetato de sodio (4,69 g, 30,8 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C durante 15 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Isco 40 g, 0–7% EtOAc:éter de petróleo) para dar 1-bromo-2-(difluorometoxi)-4-metoxibenceno.

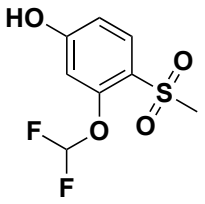
Paso 2: 2-(difluorometoxi)-1-metanosulfonil-4-metoxibenceno



[0635] Una mezcla de 1-bromo-2-(difluorometoxi)-4-metoxibenceno (3,00 g, 11,9 mmol), metanosulfinato de sodio (6,05 g, 59,3 mmol), L-prolina (409 mg, 3,56 mmol), hidróxido de sodio (142 mg, 3,56 mmol) y yoduro de cobre (I) (1,13 g, 5,93 mmol) en DMSO (30 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 (3x). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h en atmósfera de N_2. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (80 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo

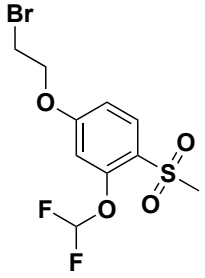
bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Isco 80 g, 0–23% EtOAc:éter de petróleo) para dar 2-(difluorometoxi)-1-metanosulfonil-4-metoxibenceno. MS = 253,2 $[M+H]^+$.

Paso 3: 3-(difluorometoxi)-4-metanosulfonilfenol



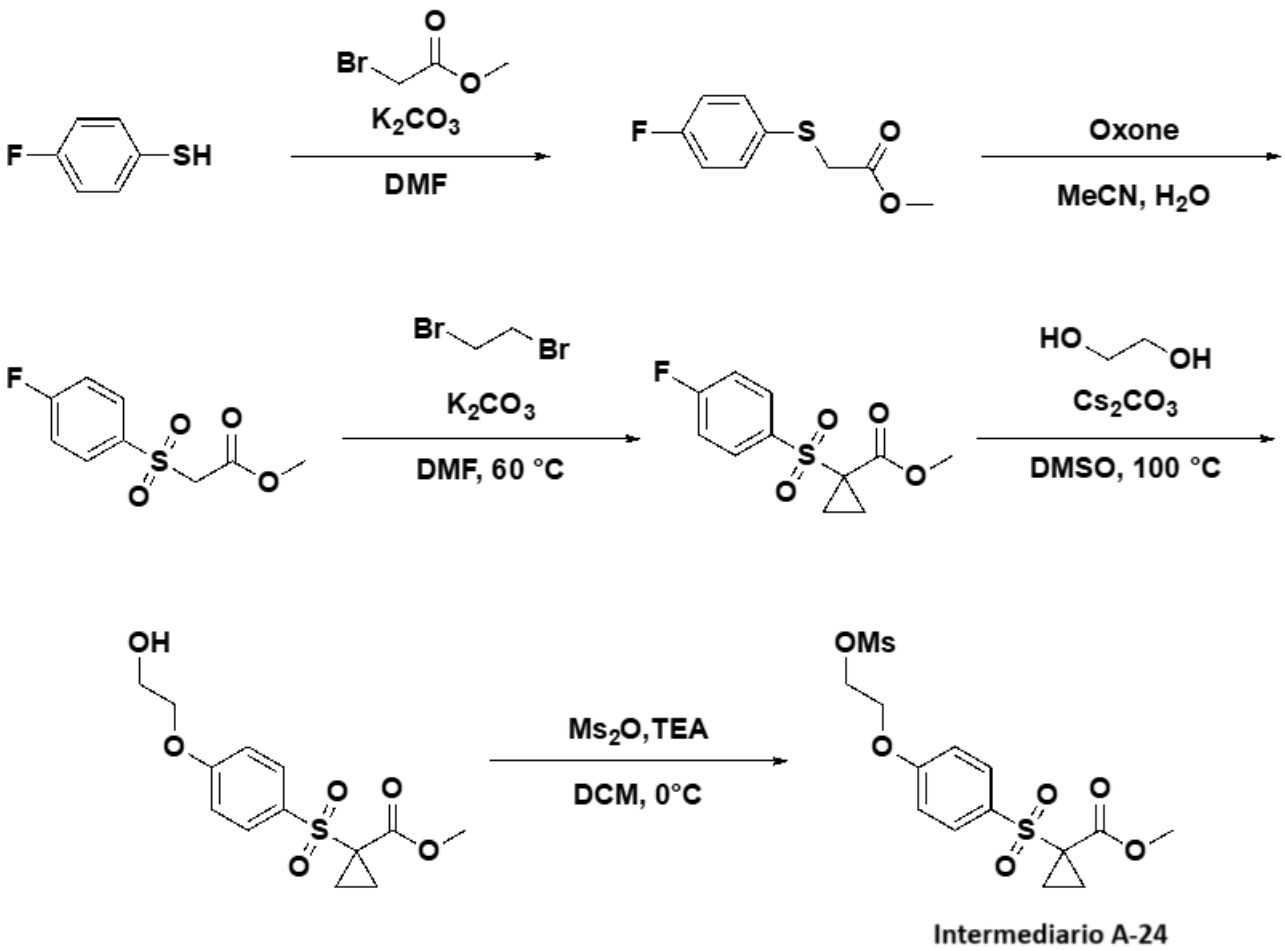
[0636] Una mezcla de 2,2,4,6,6-pentametilheptano-4-tiol (2,70 g, 13,3 mmol) y *t*-BuOK (1,56 g, 13,9 mmol) en DMF (14 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 (3x). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota una solución de 2-(difluorometoxi)-1-metanosulfonil-4-metoxibenceno (1,4 g, 5,55 mmol) en DMF (14 mL). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Isco 40 g, 0–33% EtOAc:éter de petróleo) para dar 3-(difluorometoxi)-4-metanosulfonilfenol. MS = 239,2 $[M+H]^+$.

Paso 4: 4-(2-bromoetoxi)-2-(difluorometoxi)-1-metanosulfonilbenceno



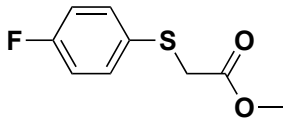
[0637] A una mezcla de 3-(difluorometoxi)-4-metanosulfonilfenol (370 mg, 1,55 mmol) y 1,2-dibromoetano (3,00 mL, 39,7 mmol) en DMF (3 mL) se le añadió Cs_2CO_3 (1,01 g, 3,11 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 h, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (15 mL) y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Isco 4 g, 0–30% EtOAc:éter de petróleo) para dar 4-(2-bromoetoxi)-2-(difluorometoxi)-1-metanosulfonilbenceno (**Intermediario A-23**). MS = 362,1 / 364,0 $[M+NH_4]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario A-24



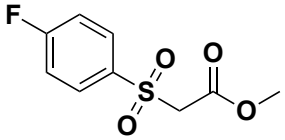
Intermediario A-24

Paso 1: 2-[(4-fluorofenil)sulfanil]acetato de metilo



[0638] A una solución de 4-fluorobenceno-1-tiol (1,25 mL, 11,7 mmol) en DMF (15 mL) se le añadió K_2CO_3 (3,23 g, 23,4 mmol) y 2-bromoacetato de metilo (1,33 mL, 14,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después de enfriar a 0 °C, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (15 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 15 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 25 g, 1–20% EtOAc:éter de petróleo) para dar 2-[(4-fluorofenil)sulfanil]acetato de metilo. MS = 201,0 $[M+H]^+$.

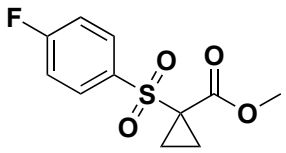
Paso 2: 2-(4-fluorobencenosulfonil)acetato de metilo



[0639] A una solución de 2-[(4-fluorofenil)sulfanil]acetato de metilo (2,20 g, 11,0 mmol) en MeCN (30 mL)

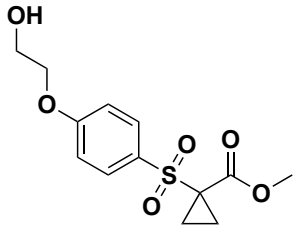
y H_2O (3 mL) se le añadió Oxone (8,11 g, 13,2 mmol). Después de remover a temperatura ambiente durante 16 h, la mezcla se enfrió a 0 °C y se inactivó con $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado (40 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 25 g, 15–45% EtOAc:éter de petróleo) para dar 2-(4-fluorobencenosulfonil)acetato de metilo. MS = 233,0 $[M+H]^+$.

Paso 3: 1-(4-fluorobencenosulfonil)ciclopropano-1-carboxilato de metilo



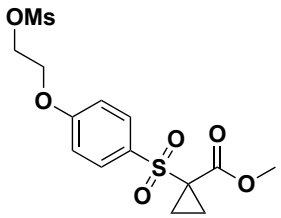
[0640] A una solución de 2-(4-fluorobencenosulfonil)acetato de metilo (1,10 g, 4,74 mmol) en DMF (10 mL) se le añadió K_2CO_3 (1,64 g, 11,8 mmol) y 1,2-dibromoetano (429 µl, 5,68 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con H_2O (20 mL), y se extrajo con EtOAc (2 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 15 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 12 g, 15–45% EtOAc:éter de petróleo) para dar 1-(4-fluorobencenosulfonil)ciclopropano-1-carboxilato de metilo. MS = 259,0 $[M+H]^+$.

Paso 4: 1-[4-(2-hidroxietoxi)bencenosulfonil]ciclopropano-1-carboxilato de metilo



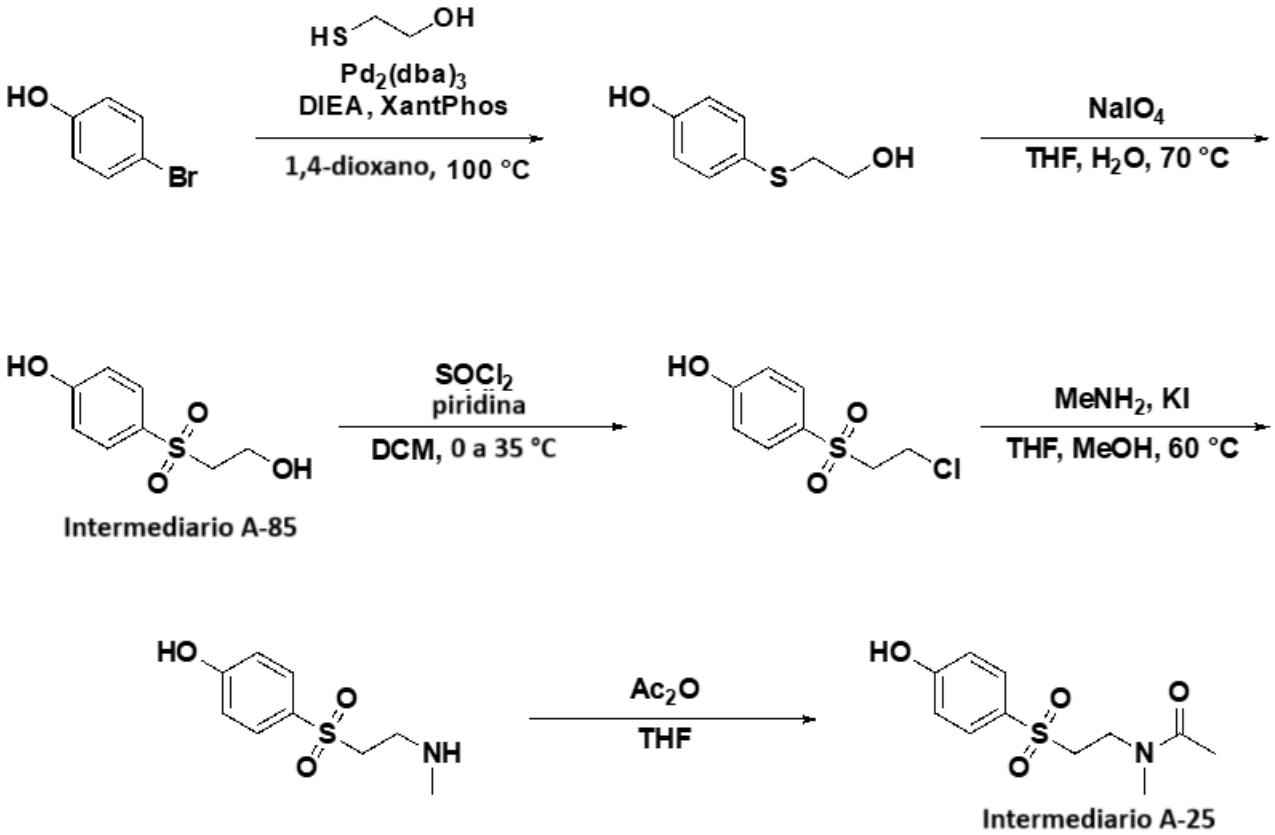
[0641] A una solución de 1-(4-fluorobencenosulfonil)ciclopropano-1-carboxilato de metilo (1,50 g, 5,81 mmol) en DMSO (15 mL) se le añadió Cs_2CO_3 (5,68 g, 17,4 mmol) y etilenglicol (6,50 mL, 116 mmol). La mezcla se agitó a 100°C durante 5 h. Se detectó el producto de hidrólisis del éster. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió a la mezcla MeI (1,08 mL, 17,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se inactivó con H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 15 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 12 g, 45–80% EtOAc:éter de petróleo) para dar 1-[4-(2-hidroxietoxi)bencenosulfonil]ciclopropano-1-carboxilato de metilo. MS = 301,1 $[M+H]^+$.

Paso 5: 1-{4-[2-(metanosulfoniloxi)etoxi]bencenosulfonil}ciclopropano-1-carboxilato de metilo

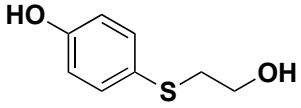


[0642] A una solución a 0 °C de 1-[4-(2-hidroxietoxi)bencenosulfonil]ciclopropano-1-carboxilato de metilo (570 mg, 1,90 mmol) en DCM (10 mL) se le añadió TEA (528 µl, 3,80 mmol) y metanosulfonato de metilsulfonilo (397 mg, 2,28 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 3 h, y después se inactivó con H_2O (10 mL). Se añadió HCl 4M acuoso (0,1 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (8 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 8 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar 1-{4-[2-(metanesulfoniloxi)etoxi]bencenosulfonil}ciclopropano-1-carboxilato de metilo (**Intermediario A-24**), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS = 378,9 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para Intermediarios A-25 y A-85



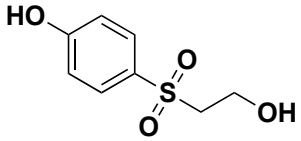
Paso 1: 4-[(2-hidroxietil)sulfanil]fenol



[0643] Una solución de 4-bromofenol (10,0 g, 57,8 mmol), 2-sulfaniletanol (5,24 mL, 75,1 mmol),

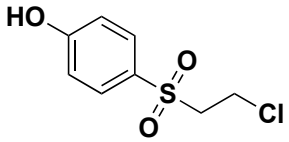
XantPhos (6,69 g, 11,6 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (5,29 g, 5,78 mmol) y DIEA (25,2 mL, 145 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 (3x). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h en atmósfera de N_2. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 20 g, 0–50% EtOAc:éter de petróleo) para dar 4-[(2-hidroxietil)sulfanil]fenol.

Paso 2: 4-(2-hidroxietanosulfonil)fenol



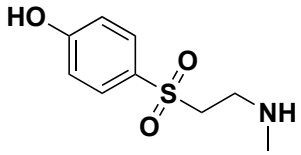
[0644] Una solución de 4-[(2-hidroxietil)sulfanil]fenol (4,80 g, 28,2 mmol), $NaIO_4$ (4,69 mL, 84,6 mmol) en THF (50 mL) y H_2O (50 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 (3x). La mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h en atmósfera de N_2. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 70 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (70 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar 4-(2-hidroxietanosulfonil)fenol (**Intermediario A-85**), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS = 203,0 $[M+H]^+$.

Paso 3: 4-(2-cloroetanosulfonil)fenol



[0645] A una mezcla a 0 °C de 4-(2-hidroxietanosulfonil)fenol (600 mg, 2,97 mmol) y piridina (478 µl, 5,93 mmol) en DCM (6 mL) se le añadió $SOCl_2$ (645 µl, 8,90 mmol). La mezcla se agitó a 35 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (20 mL) y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 12 g, 0–100% EtOAc:éter de petróleo) para dar 4-(2-cloroetanosulfonil)fenol.

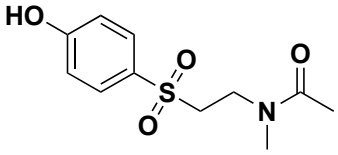
Paso 4: 4-[2-(metilamino)etanosulfonil]fenol



[0646] Una mezcla de 4-(2-cloroetanosulfonil)fenol (250 mg, 1,13 mmol), metilamina 2,0 M en MeOH (7,93 mL, 15,9 mmol) y KI (75 mg, 0,45 mmol) en THF (2 mL) se agitó a 60 °C durante 16 h en atmósfera de

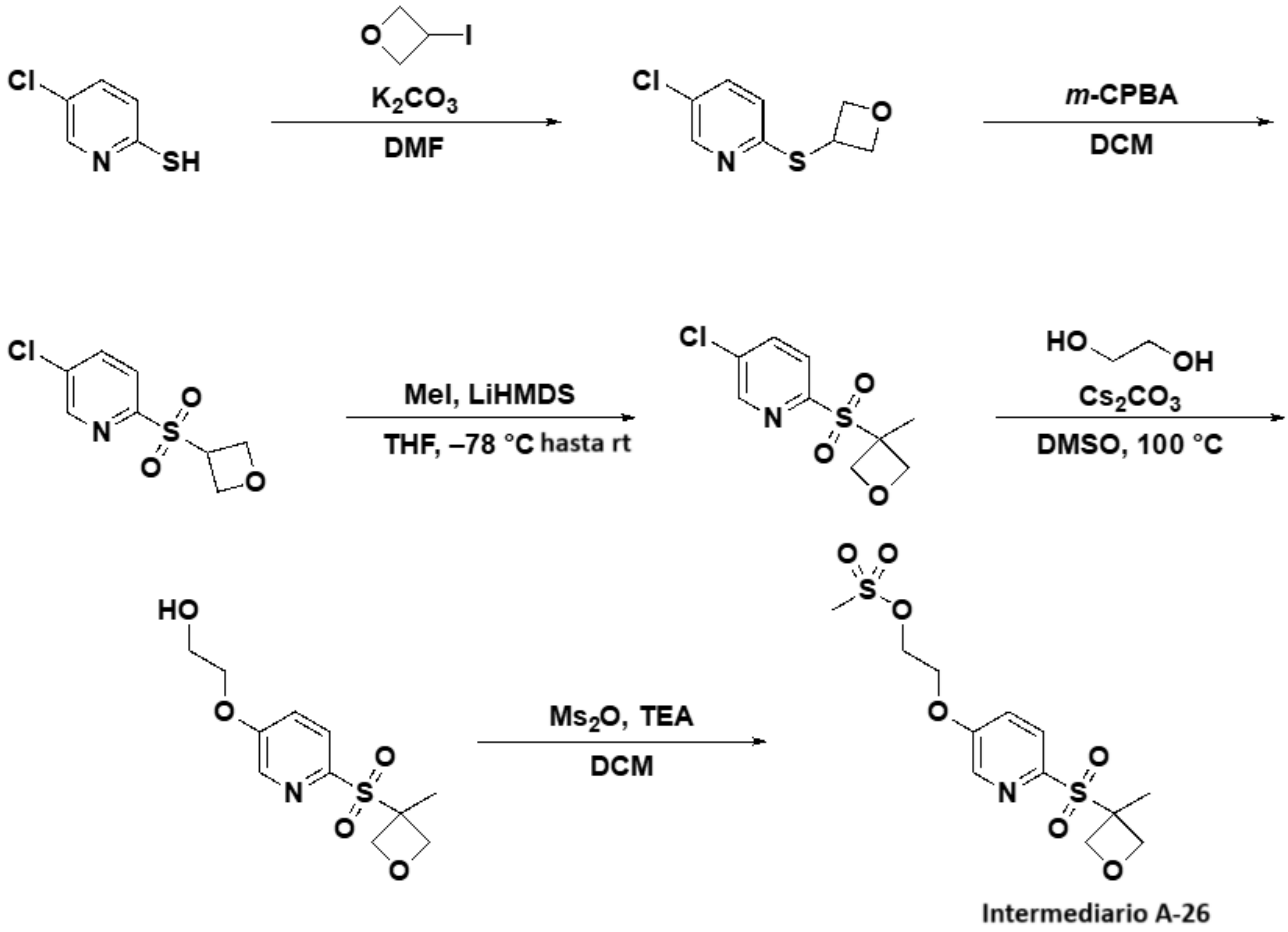
N_2. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar 4-[2-(metilamino)etanosulfonil]fenol, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. MS = 216,1 $[M+H]^+$.

Paso 5: *N*-[2-(4-hidroxibencenosulfonil)etil]-N-metilacetamida

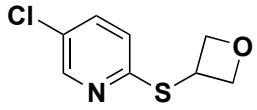


[0647] Una mezcla de 4-[2-(metilamino)etanosulfonil]fenol (340 mg, 1,58 mmol) y Ac2O (147 µl, 1,58 mmol) en THF (5 mL) se agitó durante 16 h. La mezcla se filtró y los residuos de filtración se concentraron al vacío para dar N-[2-(4-hidroxibencenosulfonil)etil]-N-metilacetamida (**Intermediario A-25**), que se usó en el paso posterior sin purificación adicional. MS = 258,2 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario A-26



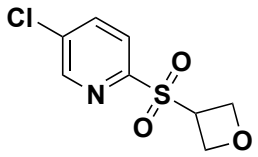
Paso 1: 5-cloro-2-(oxetan-3-ilsulfanil)piridina



[0648] A una solución de 5-cloropiridina-2-tiol (4,50 g, 30,9 mmol) en DMF (50 mL) se le añadió K_2CO_3

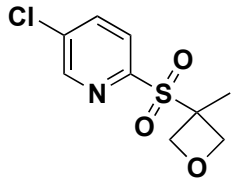
(8,54 g, 61,8 mmol) y 3-yodooxetano (6,82 g, 37,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 80 g, 0–15% EtOAc:éter de petróleo) para dar 5-cloro-2-(oxetan-3-ilsulfanil)piridina. MS = 202,0 $[M+H]^+$.

Paso 2: 5-cloro-2-(oxetan-3-sulfonil)piridina



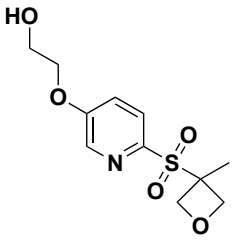
[0649] A una solución a 0 °C de 5-cloro-2-(oxetan-3-ilsulfanil)piridina (3,00 g, 14,9 mmol) en DCM (40 mL) se le añadió m-CPBA (6,04 g, 85 % de pureza, 29,8 mmol). La mezcla se dejó templar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con Na_2SO_3 acuoso saturado (20 mL), se diluyó con H_2O (100 mL) y se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na_2SO_3 acuoso saturado (2 x 50 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto bruto se trituró con EtOAc (5 mL) y se aisló mediante filtración para dar 5-cloro-2-(oxetano-3-sulfonil)piridina. MS = 234,0 $[M+H]^+$.

Paso 3: 5-cloro-2-[(3-metiloxetan-3-il)sulfonil]piridina



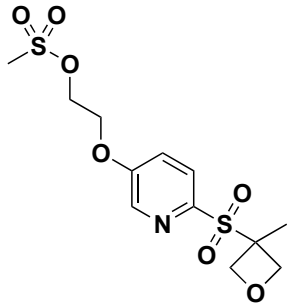
[0650] A una solución a –78 °C de 5-cloro-2-(oxetano-3-sulfonil)piridina (500 mg, 2,14 mmol) en THF (8 mL) se le añadió LiHMDS 1,0 M en THF (4,28 mL, 4,28 mmol). Después de agitar durante 30 min, se añadió MeI (160 µl, 2,57 mmol). La mezcla se dejó templar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 12 g, 0–15% EtOAc:éter de petróleo) para dar 5-cloro-2-[(3-metiloxetan-3-il)sulfonil]piridina. MS = 248,0 $[M+H]^+$.

Paso 4: 2-({6-[(3-metiloxetan-3-il)sulfonil]piridin-3-il}oxi)etan-1-ol



[0651] A una solución de 5-cloro-2-[(3-metiloxetan-3-il)sulfonil]piridina (350 mg, 1,41 mmol) en DMSO (2 mL) se le añadió etilenglicol (2,00 mL, 35,8 mmol) y Cs_2CO_3 (921 mg, 2,83 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 7 h. Después de enfriar a 0°C, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (6 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 15 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 4 g, 0–70% EtOAc:éter de petróleo) para dar 2-({6-[(3-metiloxetan-3-il)sulfonil]piridin-3-il}oxi)etan-1-ol. MS = 274,1 $[M+H]^+$.

Paso 5: metanosulfonato de 2-({6-[(3-metiloxetan-3-il)sulfonil]piridin-3-il}oxi)etilo



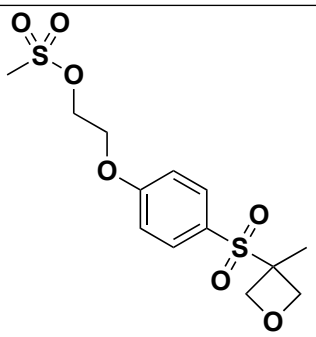
[0652] A una solución de 2-({6-[(3-metiloxetan-3-il)sulfonil]piridin-3-il}oxi)etan-1-ol (130 mg, 0,476 mmol) en DCM (3 mL) se le añadió TEA (199 µL, 1,43 mmol) y anhídrido metanosulfónico (166 mg, 0,951 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, y después se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con DCM (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar metanosulfonato de 2-({6-[(3-metiloxetan-3-il)sulfonil]piridin-3-il}oxi)etilo (**Intermediario A-26**), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS = 352,1 $[M+H]^+$.

[0653] El siguiente intermediario en la Tabla 5 se preparó según procedimientos similares a los descritos para el **Intermediario A-26**, usando los materiales de partida apropiados.

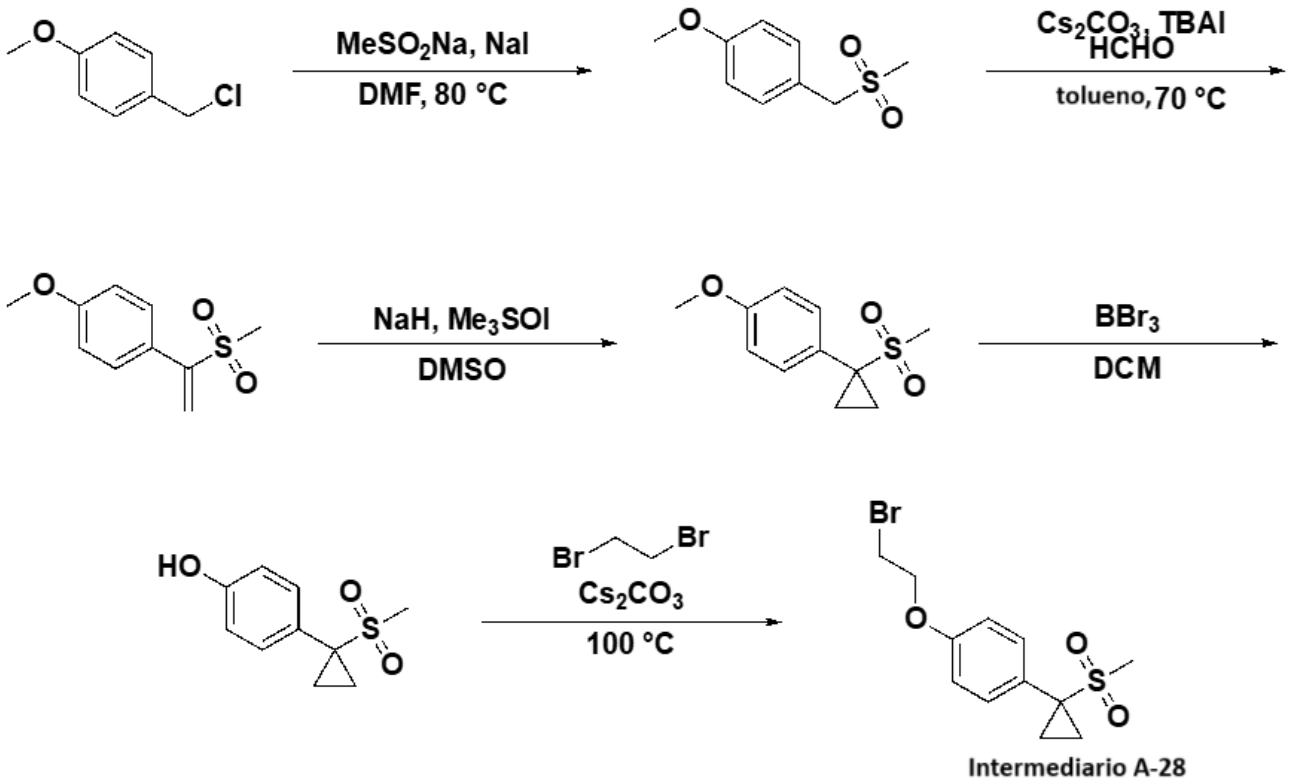
Procedimiento General para el Intermediario A-27

Tabla 5.

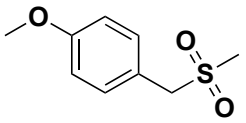
Núm. de intermediario	Estructura	Nombre	Masa exacta $[M+H]^+$

A-27		Metanosulfonato de 2-{4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfonil]fenoxi}etilo	Calculado 351,1 Encontrado 350,9

Procedimiento General para el Intermediario A-28

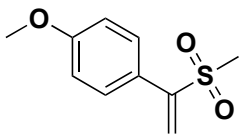


Paso 1: 1-(metanosulfonilmetil)-4-metoxibenceno



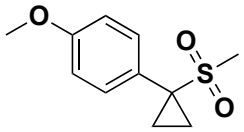
[0654] Una mezcla de 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (8,70 mL, 63,9 mmol), metanosulfinato de sodio (9,13 g, 89,4 mmol) y NaI (28,7 mg, 0,192 mmol) en DMF (80 mL) se agitó a 80 °C durante 3h. Después de enfriar a 0°C, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (200 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se trituró con EtOAc (50 mL) para dar 1-(metanosulfonilmetil)-4-metoxibenceno, que se usó en el paso posterior sin purificación adicional.

Paso 2: 1-(1-metanosulfoniletenil)-4-metoxibenceno



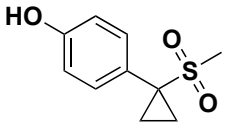
[0655] Una mezcla de 1-(metanosulfonilmetil)-4-metoxibenceno (9,00 g, 44,9 mmol), Cs_2CO_3 (43,9 g, 135 mmol), TBAI (166 mg, 0,449 mmol) y HCHO (12,4 mL, 449 mmol) en tolueno (150 mL) se agitó a 70 °C durante 3 h. Después de enfriar a 0°C, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (200 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 120 g, 0–30% EtOAc:éter de petróleo) para dar 1-(1-metanosulfoniletenil)-4-metoxibenceno. MS = 213,1 $[M+H]^+$.

Paso 3: 1-(1-metanosulfonilciclopropil)-4-metoxibenceno



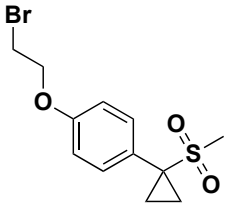
[0656] A una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (523 mg, 2,37 mmol) en DMSO (5 mL) se le añadió NaH (84,4 mg, 60 % en peso en aceite mineral, 2,11 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió 1-(1-metanosulfoniletenil)-4-metoxibenceno (0,28 g, 1,32 mmol). La mezcla se agitó durante 16 h, luego se enfrió a 0 °C, se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 4 g, 0–50% EtOAc:éter de petróleo) para dar 1-(1-metanosulfonilciclopropil)-4-metoxibenceno. MS = 244,2 $[M+NH_4]^+$.

Paso 4: 4-(1-metanosulfonilciclopropil)fenol



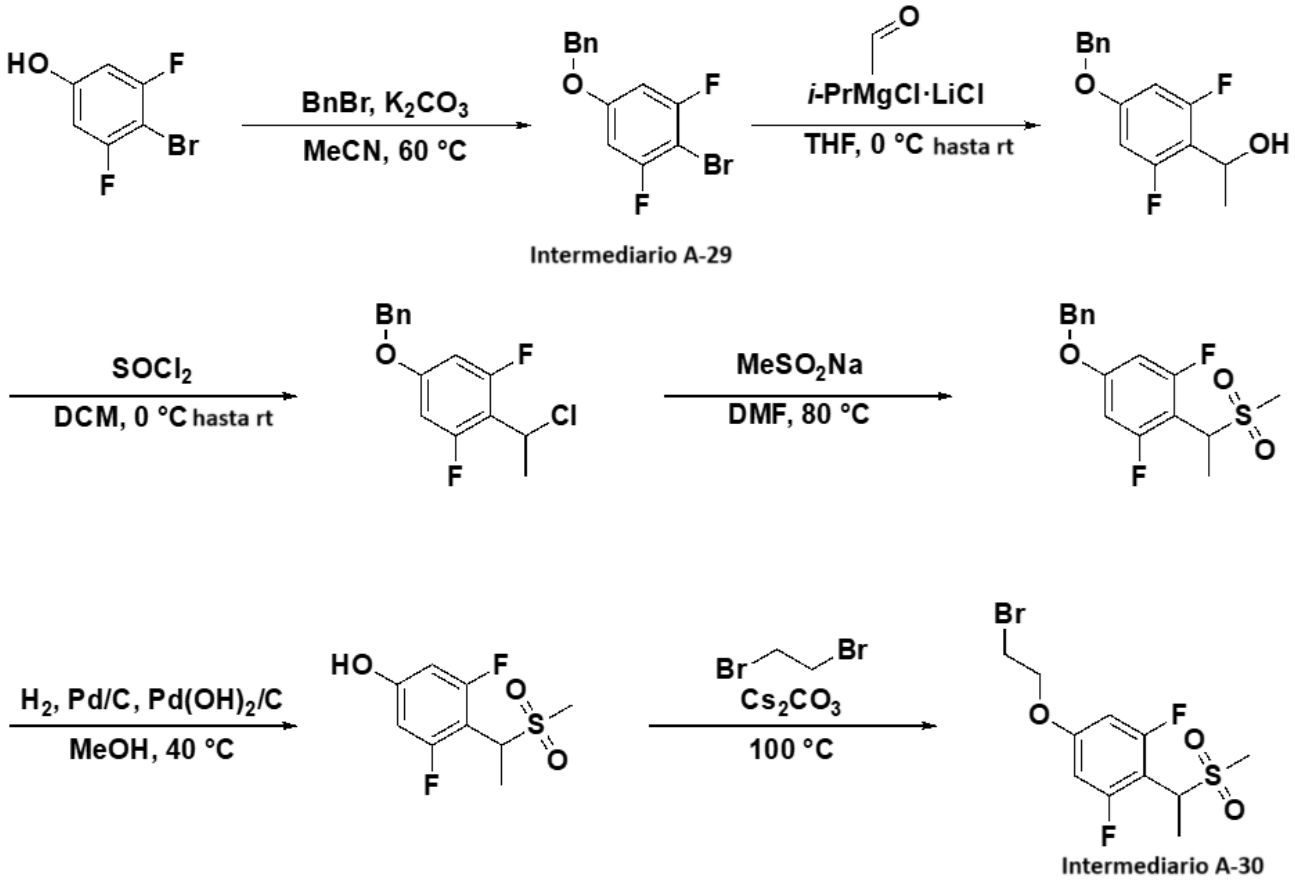
[0657] A una solución a 0°C de 1-(1-metanosulfonilciclopropil)-4-metoxibenceno (1,20 g, 5,30 mmol) en DCM (20 mL) se le añadió BBr_3 (1,53 mL, 15,9 mmol). La mezcla se dejó templar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Después de enfriar a 0°C, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (30 mL). El pH de la solución a 0°C se ajustó a pH = 7 con la adición gota a gota de $NaHCO_3$ acuoso saturado. La mezcla bifásica se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar 4-(1-metanosulfonilciclopropil)fenol, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 5: 1-(2-bromoetoxi)-4-(1-metanosulfonilciclopropil)benceno

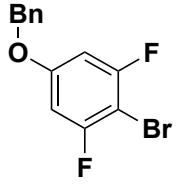


[0658] A una solución de 4-(1-metanosulfonilciclopropil)fenol (200 mg, 0,942 mmol) en 1,2-dibromoetano (4,27 mL, 56,5 mmol) se le añadió Cs_2CO_3 (614 mg, 1,88 mmol). La mezcla se agitó a 100°C durante 4 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (10 mL) y se extrajo con DCM (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 4 g, 0–30% EtOAc:éter de petróleo) para dar 1-(2-bromoetoxi)-4-(1-metanosulfonilciclopropil)benceno (**Intermediario A-28**). MS = 336,0 / 338,1 $[M+NH_4]^+$.

Procedimiento General para Intermediarios A-29 y A-30

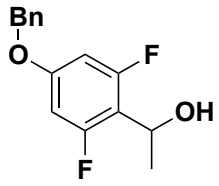


Paso 1: 5-(benciloxi)-2-bromo-1,3-difluorobenceno



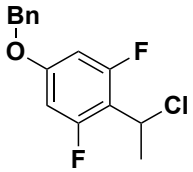
[0659] A una solución de 4-bromo-3,5-difluorofenol (10,0 g, 47,8 mmol) en MeCN (100 mL) se le añadió BnBr (6,82 mL, 57,4 mmol) y K_2CO_3 (19,8 g, 144 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en $NaHCO_3$ acuoso saturado (400 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 200 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 80 g, 0–1 % EtOAc:éter de petróleo) para dar 5-(benciloxi)-2-bromo-1,3-difluorobenceno (**Intermediario A-29**). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,42–7,35 (m, 5H), 6,64–6,60 (m, 2H), 5,04 (s, 2H).

Paso 2: 1-[4-(benciloxi)-2,6-difluorofenil]etan-1-ol



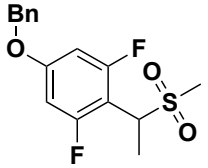
[0660] A una solución a 0 °C de 5-(benciloxi)-2-bromo-1,3-difluorobenceno (12,0 g, 40,1 mmol) en THF (24 mL) se le añadió *i*-PrMgCl 1,3 M.•LiCl en THF (34,0 mL, 44,1 mmol). La mezcla se dejó templar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió acetaldehído 5,0 M en THF (8,82 mL, 44,1 mmol) a la mezcla de reacción. Después de agitar a 0°C durante 30 min, la mezcla se dejó templar hasta temperatura ambiente y se agitó durante otros 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (300 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 300 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 80 g, 0–35% EtOAc:éter de petróleo) para dar 1-[4-(benciloxi)-2,6-difluorofenil]etan-1-ol. MS = 247,2 $[M–OH]^+$.

Paso 3: 5-(benciloxi)-2-(1-cloroetil)-1,3-difluorobenceno



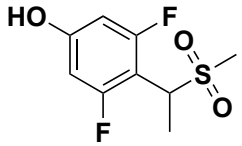
[0661] A una solución a 0 °C de 1-[4-(benciloxi)-2,6-difluorofenil]etan-1-ol (5,8 g, 21,9 mmol) en DCM (60 mL) se le añadió $SOCl_2$ (3,18 mL, 43,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, y luego se concentró al vacío para dar 5-(benciloxi)-2-(1-cloroetil)-1,3-difluorobenceno, que se usó en el paso posterior sin purificación adicional.

Paso 4: 5-(benciloxi)-1,3-difluoro-2-(1-metanosulfoniletil)benceno



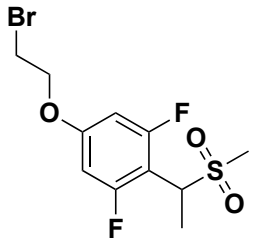
[0662] A una solución de 5-(benciloxi)-2-(1-cloroetil)-1,3-difluorobenceno (6,20 g, 21,9 mmol) en DMF (60 mL) se le añadió metanosulfinato de sodio (4,48 g, 43,9 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 80 g, 0–50% EtOAc:éter de petróleo) para dar 5-(benciloxi)-1,3-difluoro-2-(1-metanosulfoniletil)benceno.

Paso 5: 3,5-difluoro-4-(1-metanosulfoniletil)fenol



[0663] A una solución de 5-(benciloxi)-1,3-difluoro-2-(1-metanosulfoniletil)benceno (3,00 g, 9,19 mmol) en MeOH (30 mL) se le añadió Pd/C (0,50 g, 10 % en peso, 0,47 mmol) y $Pd(OH)_2$/C (0,50 g, 20 % en peso, 0,70 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 16 h en atmósfera de H_2 (50 psi). Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 80 g, 0–100% EtOAc:éter de petróleo) para dar 3,5-difluoro-4-(1-metanosulfoniletil)fenol. MS = 254,1 $[M+NH_4]^+$.

Paso 6: 5-(2-bromoetoxi)-1,3-difluoro-2-(1-metanosulfoniletil)benceno



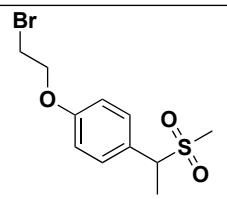
[0664] A una solución de 3,5-difluoro-4-(1-metanosulfoniletil)fenol (0,43 g, 1,82 mmol) en 1,2-dibromoetano (10 mL, 132 mmol) se le añadió Cs_2CO_3 (1,19 g, 3,64 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 20 g, 0–50% EtOAc:éter de petróleo) para dar 5-(2-bromoetoxi)-1,3-difluoro-2-(1-metanosulfoniletil)benceno (**Intermediario A-30**). MS = 360,1 / 362,1 $[M+NH_4]^+$.

[0665] El siguiente intermediario en la Tabla 6 se preparó según procedimientos similares a los descritos para el **Intermediario A-30**, usando los materiales de partida apropiados.

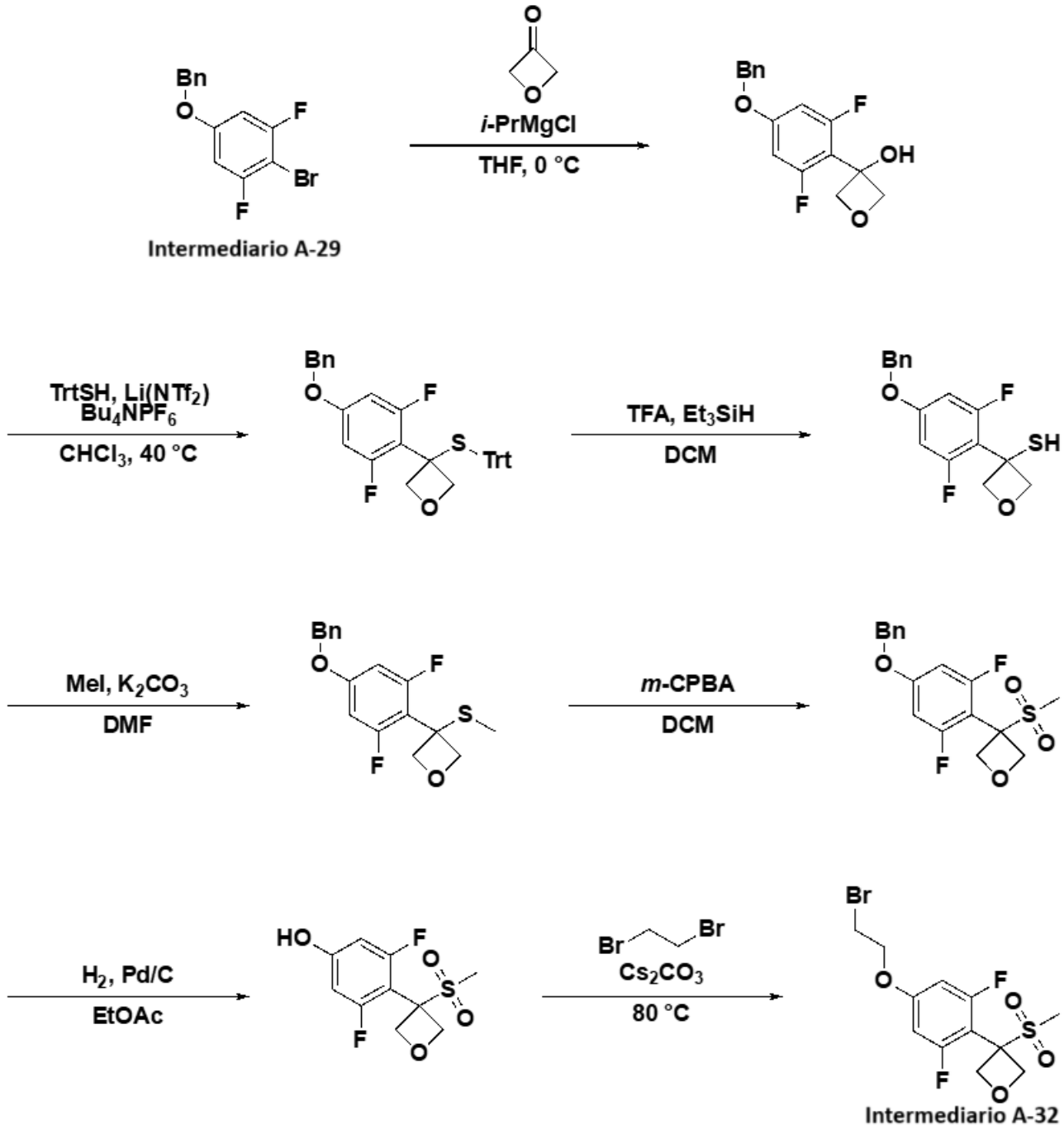
Procedimiento General para el Intermediario A-31

Tabla 6.

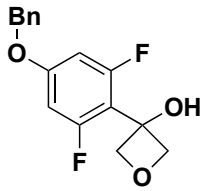
Núm. de intermediario	Estructura	Nombre	Masa exacta $[M+H]^+$

A-31		1-(2-bromoetoxi)-4-(1-metanosulfoniletil)benceno	Calculado 227,0 / 229,0 Encontrado 227,1 / 229,1 $[M–CH_3O_2S]^+$

Procedimiento General para el Intermediario A-32

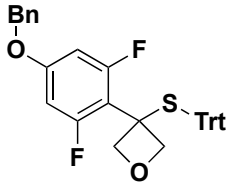


Paso 1: 3-[4-(benciloxi)-2,6-difluorofenil]oxetan-3-ol



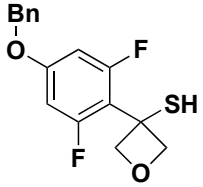
[0666] A una solución a 0 °C de 5-(benciloxi)-2-bromo-1,3-difluorobenceno (**Intermediario A-29**, 14,0 g, 46,8 mmol) en THF (150 mL) se le añadió 2,0 M *i*-PrMgCl en THF (25,7 mL, 51,4 mmol). Después de agitar a 0°C durante 30 min, se añadió oxetan-3-ona (4,05 g, 56,2 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante otros 30 min, y después se inactivó con H_2O (200 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 80 g, 1:10 EtOAc:éter de petróleo) para dar 3-[4-(benciloxi)-2,6-difluorofenil]oxetan-3-ol. MS = 315,2 $[M+Na]^+$.

Paso 2: 3-[4-(benciloxi)-2,6-difluorofenil]-3-[(trifenilmetil)sulfanil]oxetano



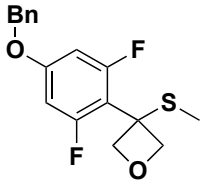
[0667] A una solución de 3-[4-(benciloxi)-2,6-difluorofenil]oxetan-3-ol (20,0 g, 68,4 mmol) y trifenilmetanotiol (75,7 g, 274 mmol) en $CHCl_3$ (200 mL) se le añadió [bis(trifluorometilsulfonil)amino]litio (2,16 g, 7,53 mmol) y hexafluorofosfato de tetrabutilamonio (1,46 g, 3,76 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (300 mL) y se extrajo con DCM (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 330 g, 0–40% EtOAc:éter de petróleo) para dar 3-[4-(benciloxi)-2,6-difluorofenil]-3-[(trifenilmetil)sulfanil]oxetano.

Paso 3: 3-[4-(benciloxi)-2,6-difluorofenil]oxetan-3-tiol



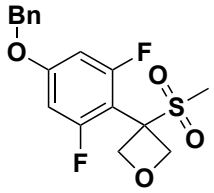
[0668] A una solución de 3-[4-(benciloxi)-2,6-difluorofenil]-3-[(trifenilmetil)sulfanil]oxetano (400 mg, 0,726 mmol) en DCM (2 mL) se le añadió TFA (4 mL) y Et_3SiH (290 µl, 1,82 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (10 mL) y se extrajo con DCM (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 12 g, 0–10% EtOAc:éter de petróleo) para dar 3-[4-(benciloxi)-2,6-difluorofenil]oxetan-3-tiol. MS = 307,1 $[M–H]^–$.

Paso 4: 3-[4-(benciloxi)-2,6-difluorofenil]-3-(metilsulfonil)oxetano



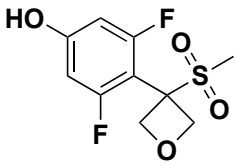
[0669] A una solución de 3-[4-(benciloxi)-2,6-difluorofenil]oxetano-3-tiol (2,50 g, 8,11 mmol) en DMF (25 mL) se le añadió K_2CO_3 (1,68 g, 12,2 mmol) y MeI (2,52 mL, 40,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de enfriar a 0°C, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (50 mL) y se extrajo con DCM (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 80 g, 0–15% EtOAc:éter de petróleo) para dar 3-[4-(benciloxi)-2,6-difluorofenil]-3-(metilsulfonil)oxetano. MS = 321,0 $[M–H]^-$.

Paso 5: 3-[4-(benciloxi)-2,6-difluorofenil]-3-metanosulfoniloxetano



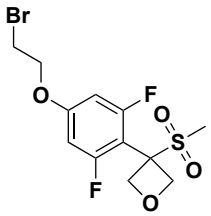
[0670] A una solución de 3-[4-(benciloxi)-2,6-difluorofenil]-3-(metilsulfonil)oxetano (2,00 g, 6,20 mmol) en DCM (30 mL) se le añadió *m*-CPBA (3,78 g, 85 % pureza, 18,6 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na_2SO_3 acuoso saturado (2 x 20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se trituró con EtOAc y luego se secó al vacío para dar 3-[4-(benciloxi)-2,6-difluorofenil]-3-metanosulfoniloxetano, que se usó en el paso posterior sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,46–7,35 (m, 5H), 6,95–6,92 (m, 2H), 5,16–5,10 (m, 6H), 3,13 (s, 3H).

Paso 6: 3,5-difluoro-4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenol



[0671] A una solución de 3-[4-(benciloxi)-2,6-difluorofenil]-3-metanosulfoniloxetano (600 mg, 1,69 mmol) en EtOAc (20 mL) en una atmósfera de argón se le añadió Pd/C (1,00 g, 10 % en peso, 0,943 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h en una atmósfera de H_2 (15 psi). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío para dar 3,5-difluoro-4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenol, que se usó en el paso posterior sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 9/10 H): δ 6,54–6,51 (m, 2H), 5,13–5,08 (m, 4H), 3,09 (s, 3H).

Paso 7: 3-[4-(2-bromoetoxi)-2,6-difluorofenil]-3-metanosulfoniloxetano

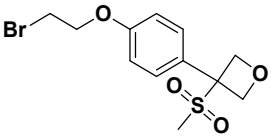
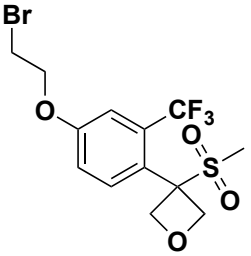


[0672] A una solución de 3,5-difluoro-4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenol (200 mg, 0,757 mmol) en 1,2-dibromoetano (2,00 mL, 26,5 mmol) se le añadió Cs_2CO_3 (493 mg, 1,51 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. Después de enfriar a 0°C, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (10 mL) y se extrajo con DCM (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 4 g, 0–40% EtOAc:éter de petróleo) para dar 3-[4-(2-bromoetoxi)-2,6-difluorofenil]-3-metanosulfoniloxetano (**Intermediario A-32**). MS = 388,0 / 390,0 $[M+NH_4]^+$.

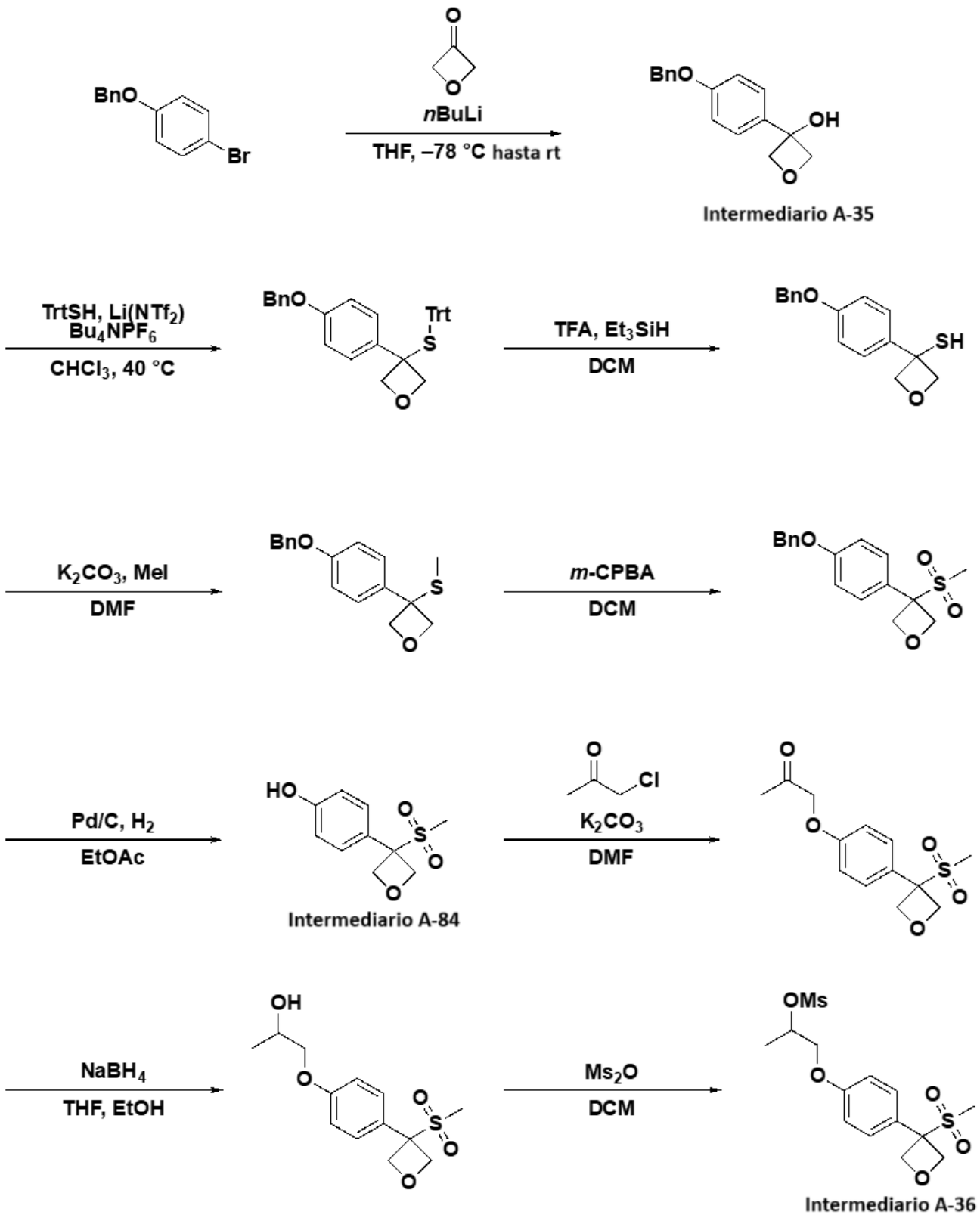
[0673] Los siguientes intermediarios en la Tabla 7 se prepararon según procedimientos similares a los descritos para el **Intermediario A-32**, usando los materiales de partida apropiados.

Procedimiento General para Intermediarios A-33 y A-34

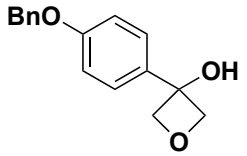
Tabla 7.

Núm. de intermediario	Estructura	Nombre	Masa exacta $[M+H]^+$
A-33		3-[4-(2-bromoetoxi)fenil]-3-metanosulfoniloxetano	Calculado 352,0 / 354,0 Encontrado 352,1 / 354,0 $[M+NH_4]^+$
A-34		3-[4-(2-bromoetoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-3-metanosulfoniloxetano	Calculado 420,0 / 422,0 Encontrado 420,0 / 422,0 $[M+NH_4]^+$

Procedimiento General para Intermediarios A-35, A-36 y A-84

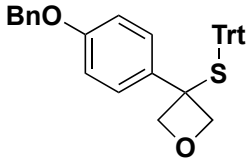


Paso 1: 3-[4-(benciloxi)fenil]oxetan-3-ol



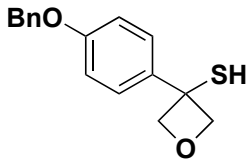
[0674] A una solución a –78°C de 1-(benciloxi)-4-bromobenceno (3,00 g, 11,4 mmol) en THF (20 mL) se le añadió *n*-BuLi 2,5 M en THF (7,30 mL, 18,3 mmol). Después de agitar durante 1 h a –78 °C, se añadió oxetan-3-ona (986 mg, 13,7 mmol). La mezcla se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con H_2O (30 mL), y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 45 g, 0–50% EtOAc:éter de petróleo) para dar 3-[4-(benciloxi)fenil]oxetan-3-ol (**Intermediario A-35)**. MS = 279,1 $[M+Na]^+$.

Paso 2: 3-[4-(benciloxi)fenil]-3-[(trifenilmetil)sulfanil]oxetano



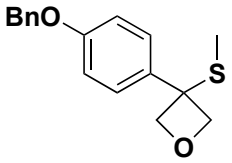
[0675] A una solución de 3-[4-(benciloxi)fenil]oxetan-3-ol (7,40 g, 28,9 mmol) y trifenilmetanotiol (39,9 g, 144 mmol) en $CHCl_3$ (80 mL) se le añadió [bis(trifluorometilsulfonil)amino]litio (911 mg, 3,18 mmol) y hexafluorofosfato de tetrabutilamonio (615 mg, 1,59 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 30 min. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (80 mL) y se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 120 g, 0–40% EtOAc:éter de petróleo) para dar 3-[4-(benciloxi)fenil]-3-[(trifenilmetil)sulfanil]oxetano. MS = 537,3 $[M+Na]^+$.

Paso 3: 3-[4-(benciloxi)fenil]oxetan-3-tiol



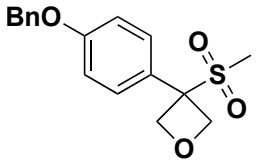
[0676] A una solución de 3-[4-(benciloxi)fenil]-3-[(trifenilmetil)sulfanil]oxetano (10,0 g, 19,4 mmol) en DCM (40 mL) se le añadió TFA (60,0 mL, 810 mmol) y Et_3SiH (7,76 mL, 48,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (80 mL) y se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 3-(4-benciloxifenil)oxetan-3-tiol, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS = 273,1 $[M+H]^+$.

Paso 4: 3-[4-(benciloxi)fenil]-3-(metilsulfanil)oxetano



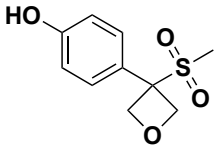
[0677] A una solución de 3-(4-benciloxifenil)oxetano-3-tiol (5,00 g, 18,4 mmol) en DMF (40 mL) se le añadió MeI (13,0 g, 91,8 mmol) y K_2CO_3 (3,81 g, 27,5 mmol) La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (80 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 80 g, 0–30% EtOAc:éter de petróleo) para dar 3-[4-(benciloxi)fenil]-3-(metilsulfanil)oxetano. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,46–7,39 (m, 5H), 7,11 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,18 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,90 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,04 (s, 3H).

Paso 5: 3-[4-(benciloxi)fenil]-3-metanosulfoniloxetano



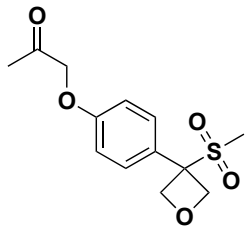
[0678] A una solución a 0°C de 3-[4-(benciloxi)fenil]-3-(metilsulfanil)oxetano (3,25 g, 11,4 mmol) en DCM (40 mL) se le añadió m-CPBA (6,91 g, 85 % pureza, 34,04 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con Na_2SO_3 acuoso saturado (20 mL), se diluyó con H_2O (60 mL) y se extrajo con DCM (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado (3 x 50 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo resultante se trituró con EtOAc, los sólidos se recogieron mediante filtración, y los residuos de filtración se secaron al vacío para dar 3-[4-(benciloxi)fenil]-3-metanosulfoniloxetano. MS = 336,2 $[M+NH_4]^+$.

Paso 6: 4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenol



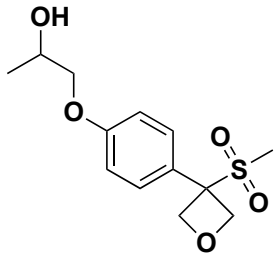
[0679] A una solución de 3-[4-(benciloxi)fenil]-3-metanosulfoniloxetano (1,60 g, 5,03 mmol) en EtOAc (100 mL) en una atmósfera de N_2 se le añadió Pd/C (2,00 g, 10 % en peso, 1,89 mmol). La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se agitó en H_2 (15 psi) a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío para dar 4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenol (**Intermediario A-84**), que se usó en el paso posterior sin purificación adicional. MS = 246,1 $[M+NH_4]^+$.

Paso 7: 1-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]propan-2-ona



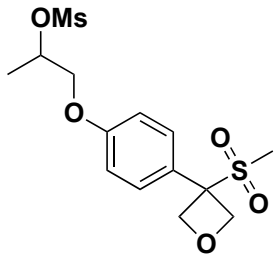
[0680] A una solución de 4-(3-metilsulfoniloxetan-3-il)fenol (500 mg, 2,19 mmol) en DMF (5 mL) se añadió K_2CO_3 (605 mg, 4,38 mmol) y 1-cloropropan-2-ona (304 mg, 3,29 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con H_2O (15 mL), y después se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar 1-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]propan-2-ona, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS = 302,2 $[M+ NH_4]^+$.

Paso 8: 1-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]propan-2-ol



[0681] A una solución de 1-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]propan-2-ona (600 mg, 2,11 mmol) en THF (15 mL) y EtOH (2 mL) se le añadió $NaBH_4$ (120 mg, 3,17 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con H_2O (15 mL) y la solución se ajustó a pH = 6-7 con la adición gota a gota de HCl acuoso 4,0 M. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar 1-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]propan-2-ol, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS = 304,1 $[M+NH_4]^+$.

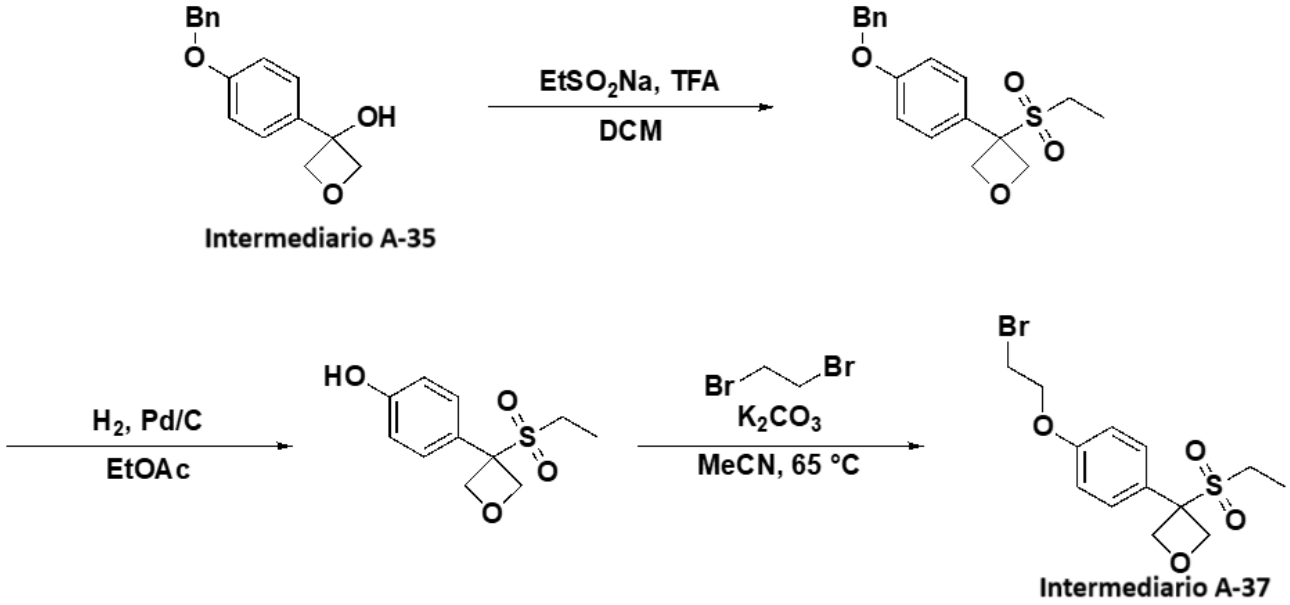
Paso 9: metanosulfonato de 1-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]propan-2-ilo



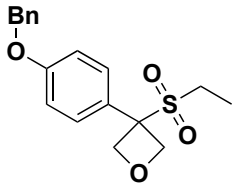
[0682] A una solución de 1-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]propan-2-ol (570 mg, 1,99 mmol) en DCM (15 mL) se le añadió TEA (0,831 mL, 5,97 mmol) y anhídrido metanosulfónico (694 mg, 3,98 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (15 mL) y la solución se ajustó a pH = 6 con la adición gota a gota de HCl acuoso 4,0 M. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron en Na_2SO_4,

se filtraron, y se concentraron al vacío para dar metanosulfonato de 1-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]propan-2-ilo, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional (**Intermediario A-36**). MS = 382,1 $[M+NH_4]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario A-37

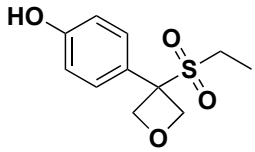


Paso 1: 3-[4-(benciloxi)fenil]-3-(etanosulfonil)oxetano



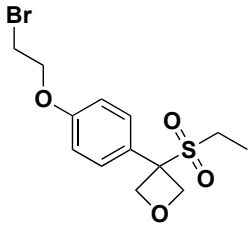
[0683] A una solución a 0 °C de 3-[4-(benciloxi)fenil]oxetan-3-ol (**Intermediario A-35**, 400 mg, 1,56 mmol) en DCM (5 mL) se le añadió etanosulfinato de sodio (906 mg, 7,80 mmol) y TFA (2,31 mL, 31,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (30 mL). El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó al vacío para dar 3-[4-(benciloxi)fenil]-3-(etanosulfonil)oxetano. MS = 350,1 $[M+NH_4]^+$.

Paso 2: 4-[3-(etanosulfonil)oxetan-3-il]fenol



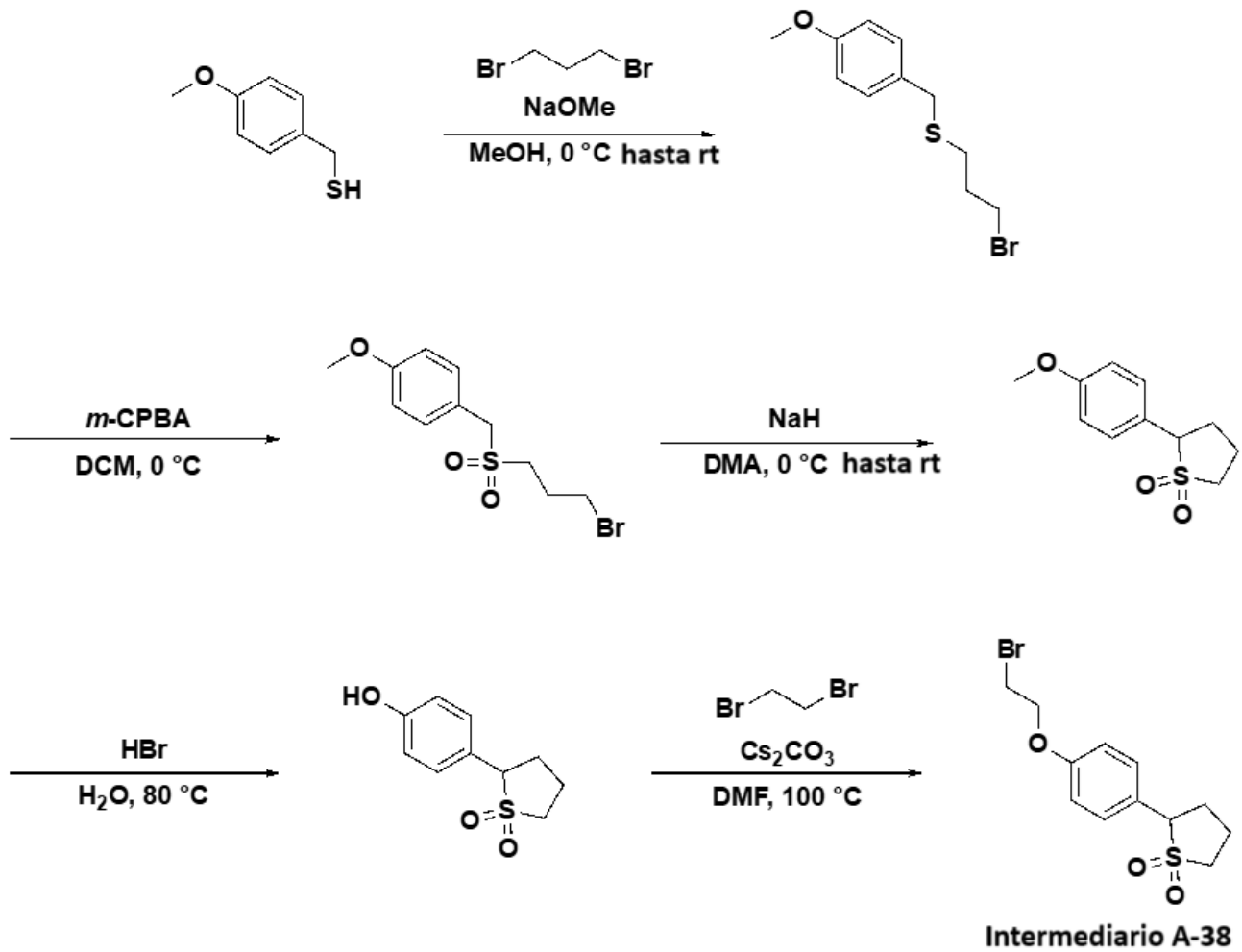
[0684] A una solución de 3-[4-(benciloxi)fenil]-3-(etanosulfonil)oxetano (400 mg, 1,20 mmol) en EtOAc (20 mL) en una atmósfera de N_2 se le añadió Pd/C (1,00 g, 10 % en peso, 0,943 mmol). La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H_2 (3x). La mezcla se agitó en H_2 (15 psi) a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío para dar 4-[3-(etanosulfonil)oxetan-3-il]fenol, que se usó en el paso posterior sin purificación adicional.

Paso 3: 3-[4-(2-bromoetoxi)fenil]-3-(etanosulfonil)oxetano

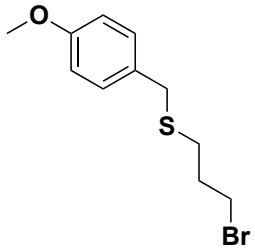


[0685] A una solución de 4-[3-(etanosulfonil)oxetan-3-il]fenol (150 mg, 0,619 mmol) en MeCN (4 mL) se le añadió K_2CO_3 (428 mg, 3,10 mmol) y 1,2-dibromoetano (1,87 mL, 24,8 mmol). La mezcla se agitó a 65 °C durante 10 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, se lavó con MeCN (20 mL), y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 4 g, 0–45% EtOAc:éter de petróleo) para dar 3-[4-(2-bromoetoxi)fenil]-3-(etanosulfonil)oxetano (**Intermediario A-37**). MS = 366,0 / 368,0 $[M+NH_4]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario A-38

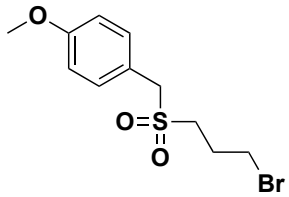


Paso 1: 1-{[(3-bromopropil)sulfanil]metil}-4-metoxibenceno



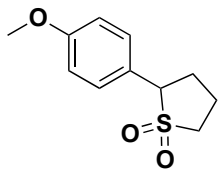
[0686] A una solución de (4-metoxifenil)metanotiol (9,01 mL, 64,8 mmol) y 1,3-dibromopropano (33,1 mL, 324 mmol) en MeOH (50 mL) se le añadió NaOMe (5,25 g, 97,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de enfriar a 0°C, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (200 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 120 g, 0–10% EtOAc:éter de petróleo) para dar 1-{[(3-bromopropil)sulfanil]metil}-4-metoxibenceno.

Paso 2: 1-[(3-bromopropanosulfonil)metil]-4-metoxibenceno



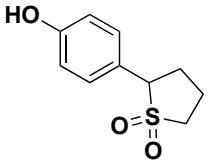
[0687] A una solución a 0 °C de 1-{[(3-bromopropil)sulfanil]metil}-4-metoxibenceno (5,00 g, 18,2 mmol) en DCM (100 mL) se le añadió m-CPBA (9,22 g, 85 % de pureza, 45,4 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h y luego se inactivó con Na_2SO_3 saturado (50 mL). La capa orgánica combinada se separó, se lavó con $NaHCO_3$ saturado (2 x 100 mL), salmuera (100 mL), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 120 g, 0–50% EtOAc:éter de petróleo) para dar 1-[(3-bromopropanosulfonil)metil]-4-metoxibenceno.

Paso 3: 2-(4-metoxifenil)-1λ⁶-tiolan-1,1-diona



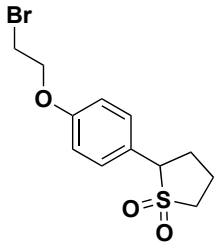
[0688] A una solución a 0 °C de 1-[(3-bromopropanosulfonil)metil]-4-metoxibenceno (3,00 g, 9,77 mmol) en DMA (30 mL) se le añadió NaH (898 mg, 60 % en peso en aceite mineral, 22,5 mmol). La mezcla se dejó templar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua con hielo (20 mL), se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 25 g, 0–100% EtOAc:éter de petróleo) para dar 2-(4-metoxifenil)-1λ⁶-tiolano-1,1-diona. MS = 227,2 $[M+H]^+$.

Paso 4: 2-(4-hidroxifenil)-1λ⁶-tiolano-1,1-diona



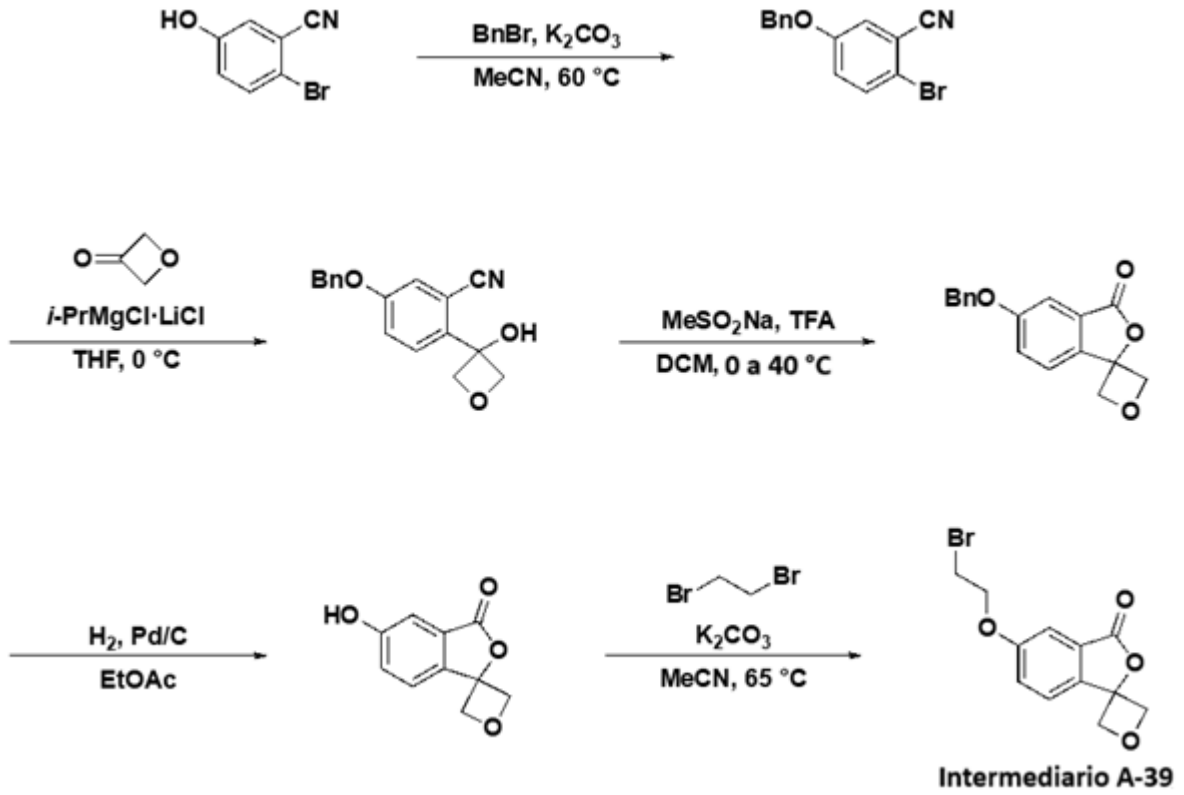
[0689] Una solución de 2-(4-metoxifenil)-1λ⁶-tiolan-1,1-diona (1,00 g, 4,42 mmol) en HBr en H_2O (10 mL, 45 % en peso) se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 25 g, 0–100% EtOAc:éter de petróleo) para dar 2-(4-hidroxifenil)-1λ⁶-tiolano-1,1-diona. MS = 213,1 $[M+H]^+$.

Paso 5: 2-[4-(2-bromoetoxi)fenil]-1λ⁶-tiolano-1,1-diona

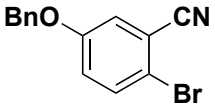


[0690] A una mezcla de 2-(4-hidroxifenil)-1λ⁶-tiolano-1,1-diona (660 mg, 3,11 mmol) y 1,2-dibromoetano (2,35 mL, 31,1 mmol) en DMF (5 mL) se le añadió Cs_2CO_3 (3,04 g, 9,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 25 g, 0–100% EtOAc:éter de petróleo) para dar 2-(4-hidroxifenil)-1λ⁶-tiolano-1,1-diona (**Intermediario A-38**). MS = 319,0 / 321,0 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario A-39

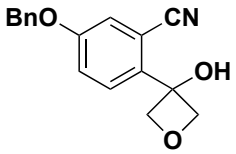


Paso 1: 5-(benciloxi)-2-bromobenzonitrilo



[0691] A una solución de 2-bromo-5-hidroxibenzonitrilo (15,0 g, 75,8 mmol) en MeCN (160 mL) se le añadió bromuro de bencilo (10,8 mL, 90,9 mmol) y K_2CO_3 (15,7 g, 114 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 15 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró para remover sólidos. El filtrado se diluyó con agua (60 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 80 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con éter de petróleo y se secó al vacío para dar 5-(benciloxi)-2-bromobenzonitrilo, que se usó en el paso posterior sin purificación adicional.

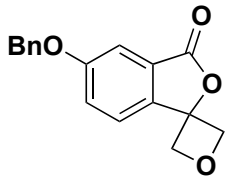
Paso 2: 5-(benciloxi)-2-(3-hidroxioxetan-3-il)benzonitrilo



[0692] A una solución a 0 °C de 5-(benciloxi)-2-bromobenzonitrilo (10,0 g, 34,7 mmol) en THF (120 mL) se le añadió lentamente i-PrMgCl.LiCl 1,3 M en THF (34,71 mL, 45,1 mmol). Después de agitar durante 10 min, se añadió a la mezcla oxetan-3-ona (3,50 g, 48,59 mmol) y se continuó la agitación durante otras 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH4Cl acuoso saturado (80 mL) y se agitó durante 30 min, y después

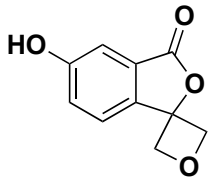
se extrajo con EtOAc (3 x 80 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 120 g, 0–20% EtOAc:éter de petróleo) para dar 5-(benciloxi)-2-(3-hidroxioxetan-3-il)benzonitrilo. MS = 282,2 $[M+H]^+$.

Paso 3: 5-(benciloxi)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-oxetan]-3-ona



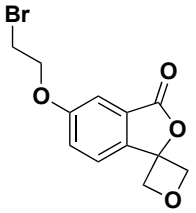
[0693] A una solución a 0 °C de 5-(benciloxi)-2-(3-hidroxioxetan-3-il)benzonitrilo (1,50 g, 5,33 mmol) en DCM (20 mL) se le añadió metanosulfinato de sodio (2,72 g, 26,7 mmol) seguido de la adición gota a gota de TFA (3,95 mL, 53,3 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 15 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 20 g, 0–25% EtOAc:éter de petróleo) para dar 5-(benciloxi)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-oxetan]-3-ona. MS = 283,2 $[M+H]^+$.

Paso 4: 5-hidroxi-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-oxetan]-3-ona



[0694] A una solución de 5-(benciloxi)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-oxetan]-3-ona (900 mg, 3,19 mmol) en MeOH (25 mL) se le añadió Pd/C (200 mg, 10% en peso, 0,189 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h en H_2 (15 psi). La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío para dar 5-(benciloxi)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-oxetan]-3-ona, que se usó en el paso posterior sin purificación adicional. MS = 193,2 $[M+H]^+$.

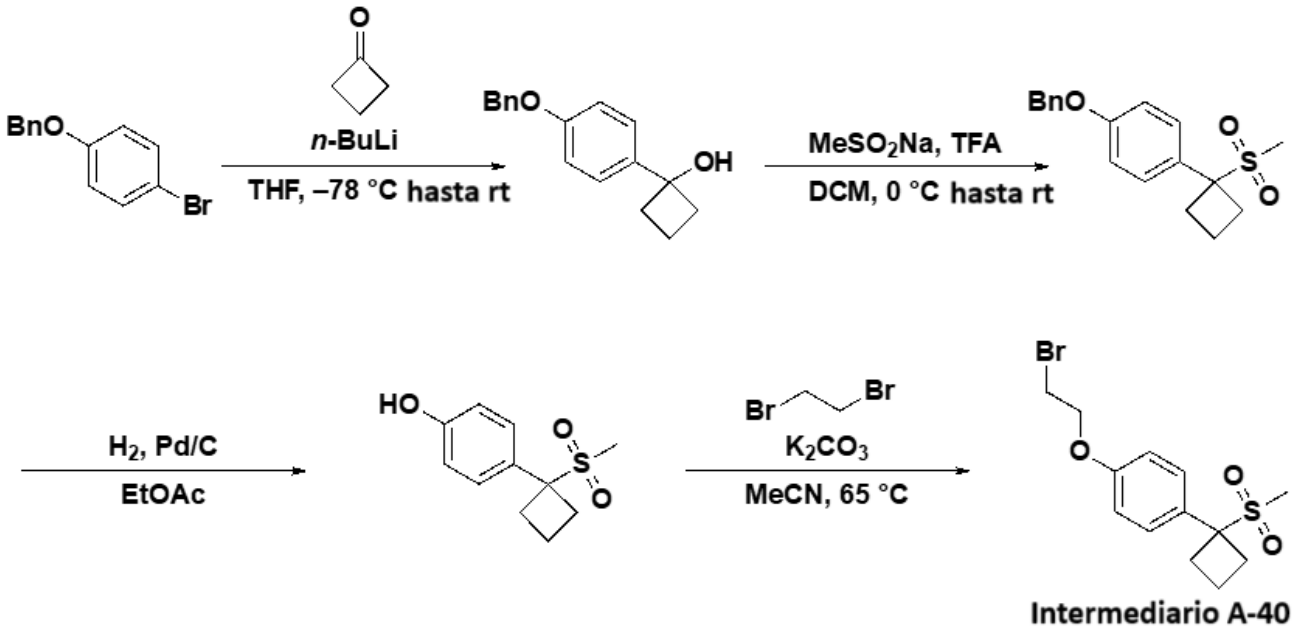
Paso 5: 5-(2-bromoetoxi)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-oxetan]-3-ona



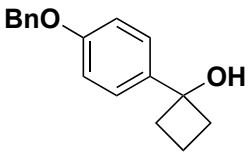
[0695] A una solución de 5-(benciloxi)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-oxetan]-3-ona (420 mg, 2,19 mmol) en MeCN (5 mL) se le añadió K_2CO_3 (1,51 g, 10,9 mmol) y 1,2-dibromoetano (6,60 mL, 87,4 mmol). La mezcla se agitó a 65 °C durante 15 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se

inactivó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 12 g, 0–33% EtOAc:éter de petróleo) para dar 5-(2-bromoetoxi)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-oxetan]-3-ona (**Intermediario A-39**). MS = 299,0 / 301,1 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario A-40

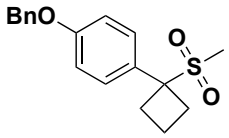


Paso 1: 1-[4-(benciloxi)fenil]ciclobutan-1-ol



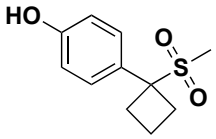
[0696] A una solución a –78°C de 1-(benciloxi)-4-bromobenceno (5,00 g, 19,0 mmol) en THF (50 mL) se le añadió *n*-BuLi 2,5 M en THF (12,16 mL, 30,4 mmol). Después de agitar a –78 °C durante 30 min, se añadió ciclobutanona (1,70 mL, 22,8 mmol). La mezcla se dejó templar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (50 mL), y después se extrajo con EtOAc (3 x 70 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage de 40 g, 0–15 % EtOAc:éter de petróleo) para dar 1-[4-(benciloxi)fenil]ciclobutan-1-ol. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 17/18 H): δ 7,46–7,38 (m, 7H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,09 (s, 2H), 2,57–2,54 (m, 2H), 2,40–2,35 (m, 2H), 2,00–1,98 (m, 1H), 1,69–1,64 (m, 1H).

Paso 2: 1-(benciloxi)-4-(1-metanosulfonilciclobutil)benceno



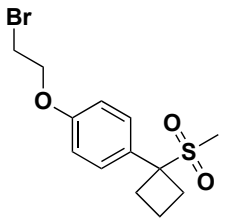
[0697] A una solución a 0 °C de 1-[4-(benciloxi)fenil]ciclobutan-1-ol (3,80 g, 14,9 mmol) y metanosulfinato de sodio (10,7 g, 105 mmol) en DCM (40 mL) se le añadió TFA (22,1 mL, 299 mmol). La mezcla se dejó templar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con H_2O (50 mL). La mezcla bifásica resultante se ajustó a pH = 6–7 con Na_2CO_3 acuoso saturado y luego se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con éter de petróleo:EtOAc 1:1. La mezcla se filtró, los residuos de filtración se lavaron con EtOAc, y se secaron al vacío para dar 1-(benciloxi)-4-(1-metanosulfonilciclobutil)benceno, que se usó en el paso posterior sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,46–7,34 (m, 7H), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,12 (s, 2H), 2,94–2,91 (m, 2H), 2,61 –2,55 (m, 5H), 2,09–2,07 (m, 1H), 1,89–1,86 (m, 1H).

Paso 3: 4-(1-metanosulfonilciclobutil)fenol



[0698] A una solución de 1-(benciloxi)-4-(1-metanosulfonilciclobutil)benceno (2,60 g, 8,22 mmol) en EtOAc (100 mL) en una atmósfera de $_N$2 se le añadió Pd/C (2,00 g, 10 % en peso, 1,89 mmol). La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H_2 (3x). La mezcla se agitó en H_2 (15 psi) a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, los residuos de filtración se lavaron con EtOAc, y el filtrado se concentró al vacío para dar 1-(benciloxi)-4-(1-metanosulfonilciclobutil)benceno, que se usó en el paso posterior sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,64 (s, 1H), 7,20 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,91–2,87 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,56–2,52 (m, 2H), 2,08–2,05 (m, 1H), 1,88–1,84 (s, 1H).

Paso 4: 1-(2-bromoetoxi)-4-(1-metanosulfonilciclovutil)benceno



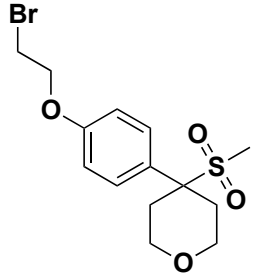
[0699] Una mezcla de 1-(benciloxi)-4-(1-metanosulfonilciclobutil)benceno (500 mg, 2,21 mmol),1,2-dibromoetano (6,67 mL, 88,4 mmol) y K_2CO_3 (1,53 g, 11,1 mmol) en MeCN (10 mL) se agitó a 65 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 12 g, 0–30% EtOAc:éter de petróleo) para dar 1-(2-bromoetoxi)-4-(1-metanosulfonilciclobutil)benceno

(**Intermediario A-40**). MS = 350,1 / 352,1 $[M+NH_4]^+$.

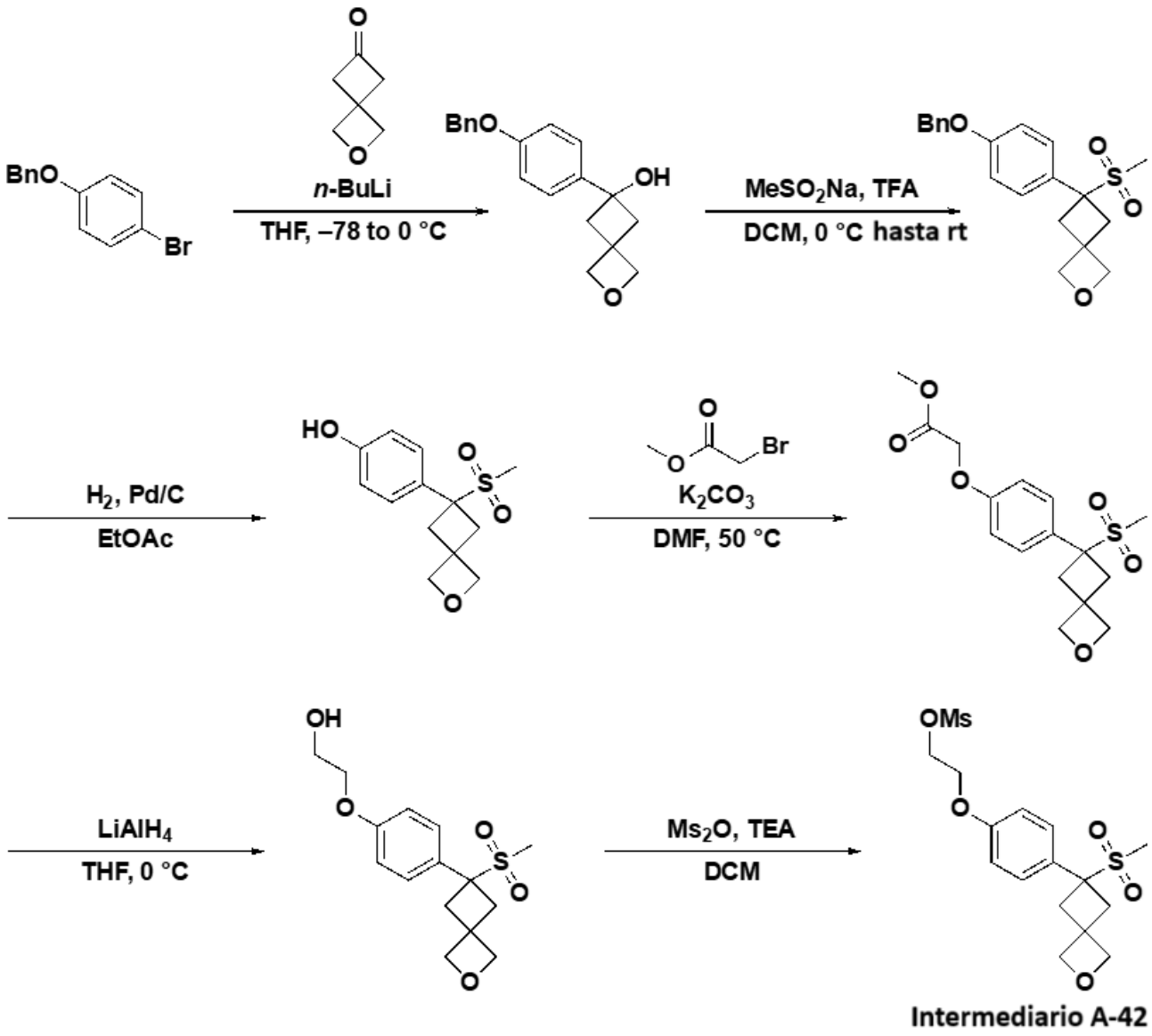
[0700] El siguiente intermediario en la Tabla 8 se preparó según procedimientos similares a los descritos para el **Intermediario A-40** usando los materiales de partida apropiados.

Procedimiento General para el Intermediario A-41

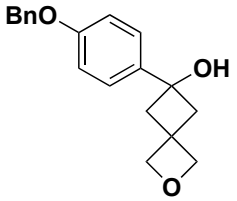
Tabla 8.

Núm. de intermediario	Estructura	Nombre	Masa exacta $[M+H]^+$
A-41		4-[4-(2-bromoetoxi)fenil]-4-metanosulfoniloxano	Calculado 380,1 / 382,1 Encontrado 380,1 / 382,1 $[M+NH_4]^+$

Procedimiento General para el Intermediario A-42

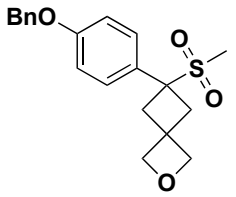


Paso 1: 6-[4-(benciloxi)fenil]-2-oxaspiro[3.3]heptan-6-ol



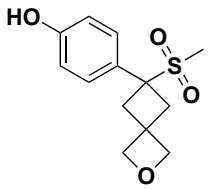
[0701] A una solución a –78°C de 1-(benciloxi)-4-bromobenceno (2,68 g, 10,2 mmol) en THF (10 mL) se le añadió *n*-BuLi 2,5 M en THF (4,74 mL, 11,9 mmol). Después de agitar durante 20 min, se añadió una solución de 2-oxaspiro[3.3]heptan-6-ona (950 mg, 8,47 mmol) en THF (3 mL). La mezcla se agitó a –78°C durante 30 min. La mezcla de reacción se templó a 0 °C, se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (15 mL), y después se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 6-[4-(benciloxi)fenil]-2-oxaspiro[3.3]heptan-6-ol. MS **=** 279,1 $[M–OH]^+$.

Paso 2: 6-[4-(benciloxi)fenil]-6-metanosulfonil-2-oxaspiro[3.3]heptano



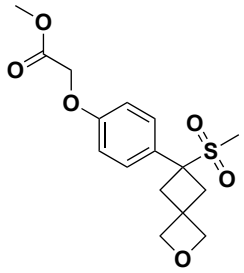
[0702] A una solución de 6-[4-(benciloxi)fenil]-2-oxaspiro[3.3]heptan-6-ol (2,00 g, 6,75 mmol) en DCM (30 mL) se le añadió metanosulfinato de sodio (3,44 g, 33,7 mmol) y TFA (9,99 mL, 135 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con H_2O (50 mL), y después se extrajo con DCM (2 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL x 2), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 20 g, 0–50% EtOAc:éter de petróleo) para dar 6-[4-(benciloxi)fenil]-6-metanosulfonil-2-oxaspiro[3.3]heptano. MS = 359,1 $[M+H]^+$.

Paso 3: 4-{6-metanosulfonil-2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il}fenol



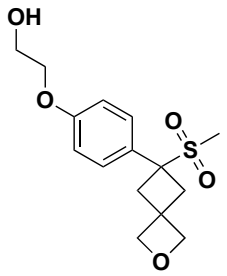
[0703] A una solución de 6-[4-(benciloxi)fenil]-6-metanosulfonil-2-oxaspiro[3.3]heptano (400 mg, 1,12 mmol) en EtOAc (10 mL) en atmósfera de N_2 se le añadió Pd/C (200 mg, 10 % en peso, 1,89 mmol). La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H_2 (3x). La mezcla se agitó en H_2 (15 psi) a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío para dar 4-{6-metanosulfonil-2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il}fenol, que se usó en el paso posterior sin purificación adicional.

Paso 4: 2-(4-{6-metanosulfonil-2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il}fenoxi)acetato de metilo



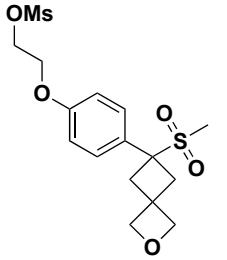
[0704] Una mezcla de 4-{6-metanosulfonil-2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il}fenol (240 mg, 0,894 mmol), 2-bromoacetato de metilo (0,169 mL, 1,79 mmol) y K_2CO_3 (309 mg, 2,24 mmol) en DMF (5 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 (3x). La mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con H_2O **(**15 mL), y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 15 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar 2-(4-{6-metanosulfonil-2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il}fenoxi)acetato de metilo. MS **=** 341,1 $[M+H]^+$.

Paso 5: 2-(4-{6-metanosulfonil-2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il}fenoxi)etan-1-ol



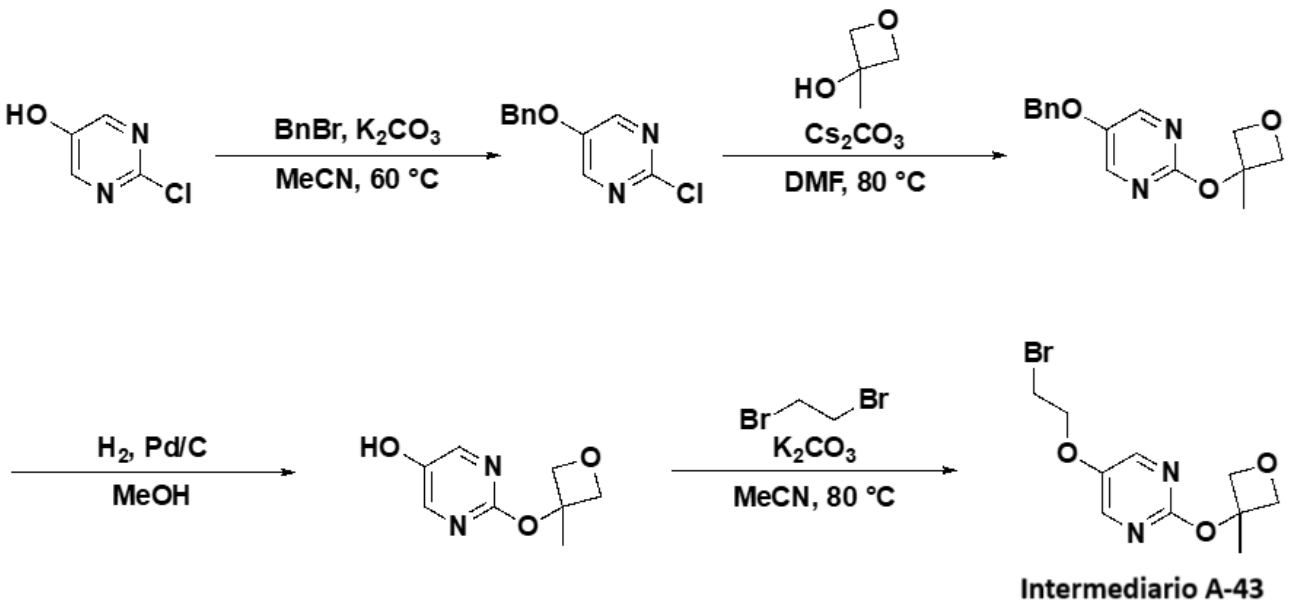
[0705] A una solución a 0 °C de 2-(4-{6-metanosulfonil-2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il}fenoxi)acetato de metilo (300 mg, 0,881 mmol) en THF (10 mL) en atmósfera de N_2 se le añadió $LiAlH_4$ (66,9 mg, 1,76 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego se inactivó con H_2O (15 mL). La mezcla bifásica resultante se ajustó a pH = 6–7 con HCl acuoso 2,0 M, y luego se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar 2-(4-{6-metanosulfonil-2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il}fenoxi)etan-1-ol, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS **=** 313,1 $[M+H]^+$.

Paso 6: metanosulfonato de 2-(4-{6-metanosulfonil-2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il}fenoxi)etilo

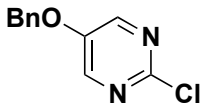


[0706] A una solución de 2-(4-{6-metanosulfonil-2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il}fenoxi)etan-1-ol (280 mg, 0,896 mmol) en DCM (5 mL) se le añadió TEA (0,250 mL, 1,79 mmol) y anhídrido metanosulfónico (234 mg, 1,34 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y luego se inactivó con H_2O (10 mL). La mezcla bifásica resultante se ajustó a pH = 6–7 con HCl acuoso 2,0 M, y luego se extrajo con DCM (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar metanosulfonato de 2-(4-{6-metanosulfonil-2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il}fenoxi)etilo (**Intermediario A-42**), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS **=** 391,1 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario A-43

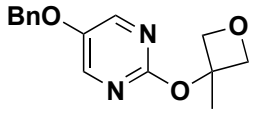


Paso 1: 5-(benciloxi)-2-cloropirimidina



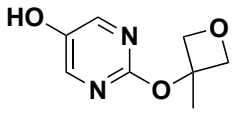
[0707] A una solución de 2-cloropirimidin-5-ol (5,00 g, 38,3 mmol) y bromuro de bencilo (5,46 mL, 46,0 mmol) en MeCN (50 mL) se le añadió K_2CO_3 (7,94 g, 57,5 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 40 g, 0–15% EtOAc:éter de petróleo) para dar 5-(benciloxi)-2-cloropirimidina. MS = 221,1 $[M+H]^+$.

Paso 2: 5-(benciloxi)-2-[(3-metiloxetan-3-il)oxi]pirimidina



[0708] A una solución de 3-metiloxetan-3-ol (1,20 g, 13,6 mmol) y 5-benciloxi-2-cloro-pirimidina (1,00 g, 4,53 mmol) en DMF (20 mL) se le añadió Cs_2CO_3 (4,43 g, 13,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Los sólidos se removieron mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 20 g, 0–15% EtOAc:éter de petróleo) para dar 5-(benciloxi)-2-[(3-metiloxetan-3-il)oxi]pirimidina. MS **=** 273,1 $[M+H]^+$.

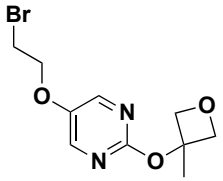
Paso 3: 2-[(3-metiloxetan-3-il)oxi]pirimidin-5-ol



[0709] A una suspensión de Pd/C (150 mg, 10 % en peso, 0,14 mmol) en MeOH (15 mL) se le añadió 5-(benciloxi)-2-[(3-metiloxetan-3-il)oxi]pirimidina (600 mg, 2,20 mmol) en una atmósfera de N_2. La suspensión

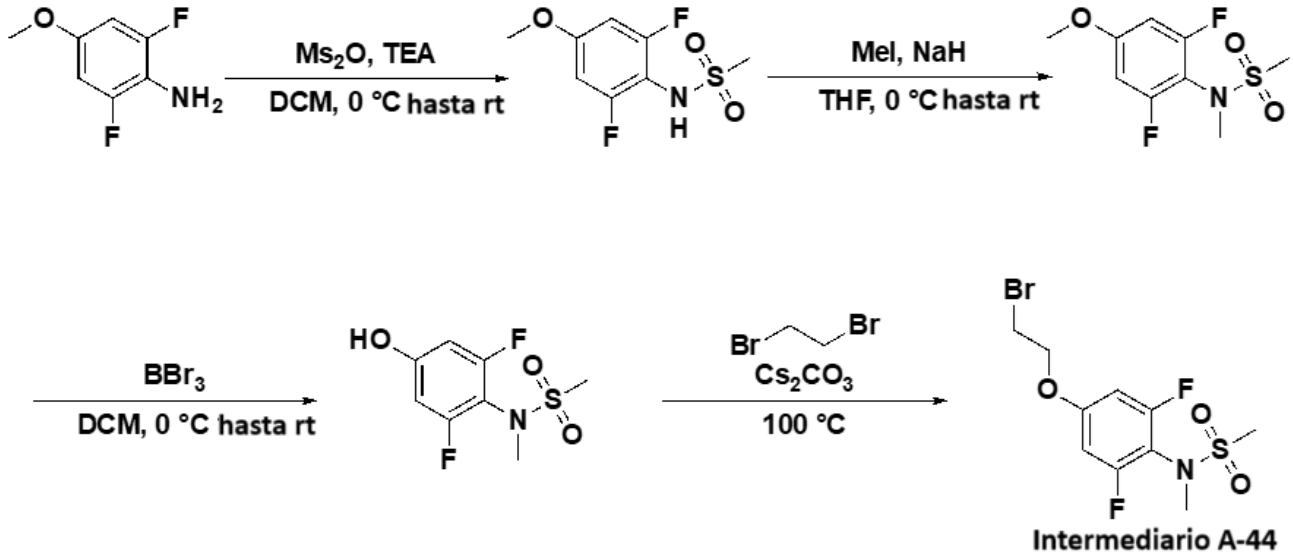
se desgasificó y se purgó con H_2 (3x). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en H_2 (15 psi) durante 3 h. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite, y los residuos de filtración se lavaron con MeOH. El filtrado se concentró al vacío para dar 2-[(3-metiloxetan-3-il)oxi]pirimidin-5-ol. MS = 183,1 $[M+H]^+$.

Paso 4: 5-(2-bromoetoxi)-2-[(3-metiloxetan-3-il)oxi]pirimidina

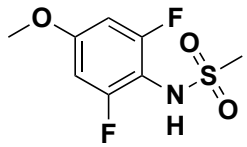


[0710] A una solución de 2-[(3-metiloxetan-3-il)oxi]pirimidin-5-ol (370 mg, 2,03 mmol) y 1,2-dibromoetano (6,13 mL, 81,2 mmol) en MeCN (8 mL) se le añadió K_2CO_3 (1,40 g, 10,2 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 12 g, 0–15% EtOAc:éter de petróleo) para dar 2-[(3-metiloxetan-3-il)oxi]pirimidin-5-ol (**Intermediario A-43)**. MS **=** 289,0 / 291,0 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario A-44



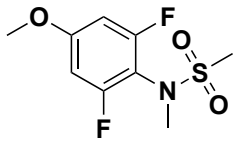
Paso 1: *N*-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)metanosulfonamida



[0711] A una mezcla a 0°C de 2,6-difluoro-4-metoxianilina (3,00 g, 18,9 mmol) y TEA (3,15 mL, 22,6 mmol) en DCM (30 mL) se le añadió gota a gota anhídrido metanosulfónico (8,21 g, 47,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se

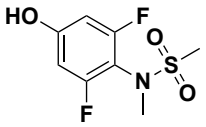
concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 40 g, 0–50% EtOAc:éter de petróleo) para dar *N*-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)metanosulfonamida. MS = 236,1 $[M–H]^-$.

Paso 2: *N*-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-*N*-metilmetanosulfonamida



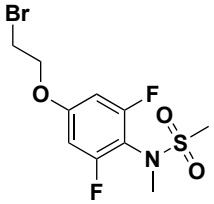
[0712] A una solución a 0 °C de *N*-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)metanosulfonamida (1,00 g, 4,22 mmol) en THF (10 mL) se le añadió NaH (184 mg, 60 % en peso en aceite mineral, 4,59 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 15 min, se añadió MeI (2,62 mL, 42,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con H_2O (30 mL), y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 20 g, 0–30% EtOAc:éter de petróleo) para dar *N*-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-*N*-metilmetanosulfonamida. MS = 252,1 $[M+H]^+$.

Paso 3: *N*-(2,6-difluoro-4-hidroxifenil)-*N*-metilmetanosulfonamida



[0713] A una solución a 0 °C de *N*-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-*N*-metilmetanosulfonamida (786 mg, 3,13 mmol) en DCM (8 mL) se le añadió gota a gota BBr_3 (0,904 mL, 9,39 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con H_2O (10 mL). La mezcla bifásica resultante se concentró al vacío para eliminar DCM y la fase acuosa restante se ajustó a pH = 8–9 con $NaHCO_3$ acuoso saturado. El sólido resultante se aisló mediante filtración y se lavó con MTBE. Los residuos de filtración se secaron al vacío para dar *N*-(2,6-difluoro-4-hidroxifenil)-*N*-metilmetanosulfonamida. MS = 238,1 $[M+H]^+$.

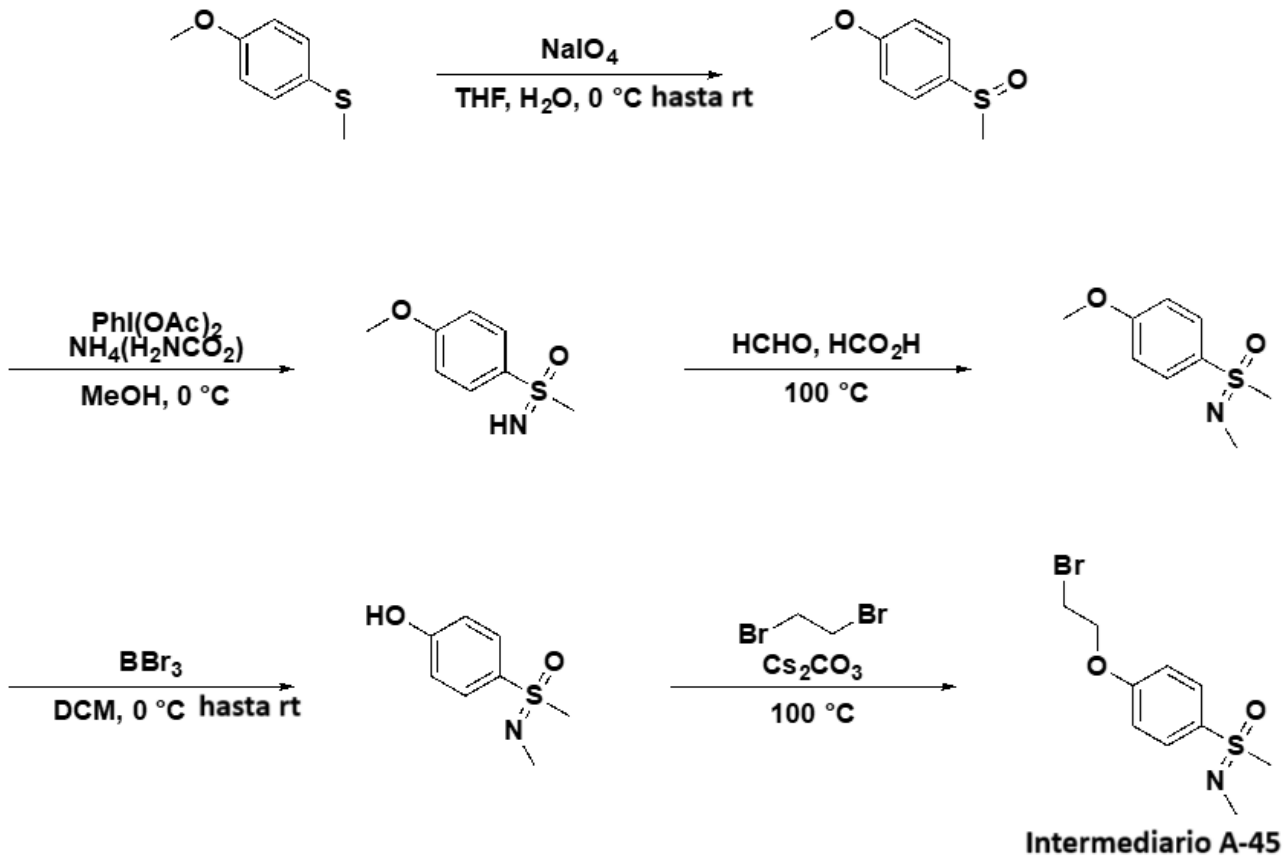
Paso 4: N-[4-(2-bromoetoxi)-2,6-difluorofenil]-N-metilmetanosulfonamida



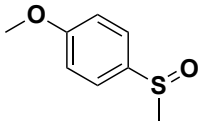
[0714] A una solución de *N*-(2,6-difluoro-4-hidroxifenil)-*N*-metilmetanosulfonamida (710 mg, 2,99 mmol) en 1,2-dibromoetano (10 mL) se le añadió Cs_2CO_3 (1,95 g, 5,99 mmol). La mezcla se agitó a 100°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con H_2O (20 mL), y se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo

bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 20 g, 0–30% EtOAc:éter de petróleo) para dar *N*-[4-(2-bromoetoxi)-2,6-difluorofenil]-*N*-metilmetanosulfonamida (**Intermediario A-44**). MS = 361,1 / 363,1 $[M+NH_4]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario A-45

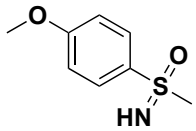


Paso 1: 1-metanosulfinil-4-metoxibenceno



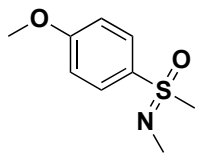
[0715] A una solución a 0 °C de 1-metoxi-4-(metilsulfanil)benceno (15,3 mL, 110 mmol) en THF (160 mL) y H_2O (160 mL) se le añadió $NaIO_4$ (12,2 mL, 220 mmol) en porciones. La mezcla se dejó templar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h, y después los sólidos se removieron mediante filtración. El filtrado se enfrió a 0 °C, se inactivó con solución de Na_2SO_3 acuoso saturado (200 mL), y se extrajo con EtOAc (5 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de Na_2SO_3 acuoso saturado (2 x 200 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar 1-metanosulfinil-4-metoxibenceno, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS = 171,1 $[M+H]^+$.

Paso 2: imino(4-metoxifenil)metil-λ⁶-sulfanona



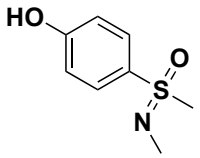
[0716] A una solución a 0 °C de 1-metanosulfinil-4-metoxibenceno (110 mmol) y $PhI(OAc)_2$ (15 g, 470 mmol) en MeOH (200 mL) se le añadió carbamato de amonio (13,8 g, 176 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, y luego se concentró al vacío. El residuo se diluyó con H_2O (100 mL) y se ajustó a pH = 6–7 con la adición gota a gota de Na_2CO_3 acuoso saturado. Los sólidos se removieron mediante filtración, y el filtrado se extrajo con EtOAc (5 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 330 g, 80–100% EtOAc:éter de petróleo) para dar imino(4-metoxifenil)metil-λ⁶-sulfanona. MS = 186,1 $[M+H]^+$.

Paso 3: [(4-metoxifenil)(metil)oxo-λ⁶-sulfaniliden](metil)amina



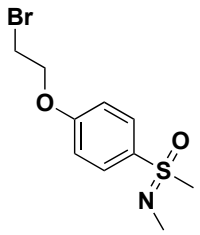
[0717] Una solución de imino(4-metoxifenil)metil-λ⁶-sulfanona (10,0 g, 54,0 mmol) y solución acuosa de formaldehído (29,7 mL, 37 % en peso, 1,08 mol) en ácido fórmico (100 mL) se agitó a 100 °C durante 30 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y después se diluyó con H_2O (120 mL). La solución se ajustó a pH = 6–7 con la adición gota a gota de NaOH acuoso 5,0 M. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 120 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar [(4-metoxifenil)(metil)oxo-λ⁶-sulfanilideno](metil)amine, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS = 200,2 $[M+H]^+$.

Paso 4: 4-[metil(metilimino)oxo-λ⁶-sulfanil]fenol



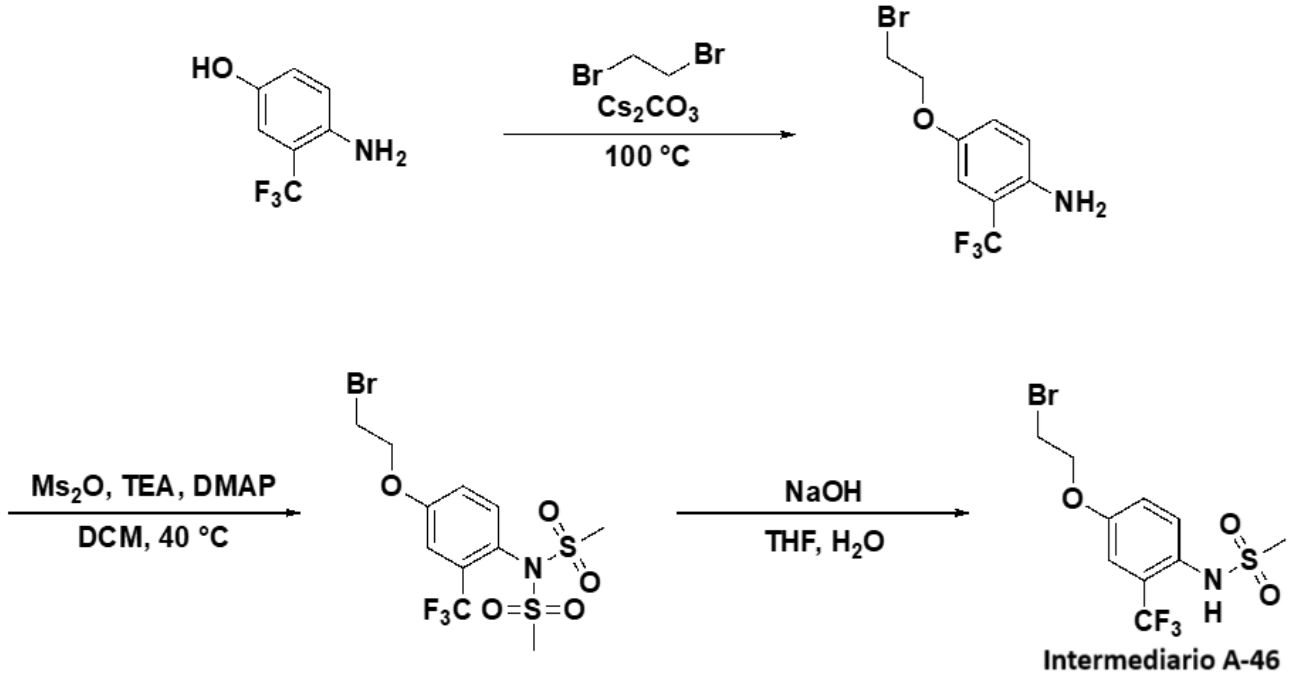
[0718] A una solución a 0 °C de [(4-metoxifenil)(metil)oxo-λ⁶-sulfaniliden](metil)amina (11,0 g, 55,2 mmol) en DCM (120 mL) se le añadió BBr_3 (21,3 mL, 221 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se enfrió a 0°C y se inactivó con la adición de H_2O (15 mL). La solución se ajustó a pH = 6–8 mediante la adición gota a gota de $NaHCO_3$ acuoso saturado. Los sólidos resultantes se removieron mediante filtración y los residuos de filtración se lavaron con THF (3 x 200 mL). El filtrado resultante se concentró al vacío y el residuo resultante se trituró con una mezcla 1:1 de éter de petróleo y EtOAc, luego se secó al vacío para dar 4-[metil(metilimino)oxo-λ⁶-sulfanil]fenol. MS =186,0 $[M+H]^+$.

Paso 5: {[4-(2-bromoetoxi)fenil](metil)oxo-λ⁶-sulfanilideno}(metil)amino



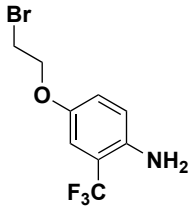
[0719] A una mezcla de 4-[metil(metilimino)oxo-λ⁶-sulfanil]fenol (900 mg, 4,86 mmol) y 1,2-dibromoetano (10,0 mL, 133 mmol) se le añadió Cs_2CO_3 (3,17 g, 9,72 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se removieron los sólidos mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 20 g, 0–50% EtOAc:éter de petróleo) para dar {[4-(2-bromoetoxi)fenil](metil)oxo-λ⁶-sulfanilideno}(metil)amine (**Intermediario A-45**). MS = 291,9 / 293,9 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario A-46



Intermediario A-46

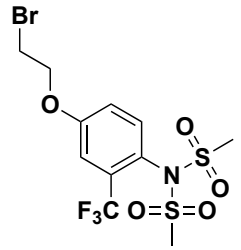
Paso 1: 4-(2-bromoetoxi)-2-(trifluorometil)anilina



[0720] A una solución de 4-amino-3-(trifluorometil)fenol (3,00 g, 16,9 mmol) en 1,2-dibromoetano (30 mL, 399 mmol) se le añadió Cs_2CO_3 (16,6 g, 50,8 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 40 g, 0–50% EtOAc:éter de

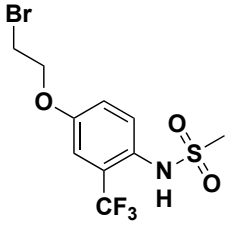
petróleo) para dar 4-(2-bromoetoxi)-2-(trifluorometil)anilina. MS = 284,0 / 286,0 $[M+H]^+$.

Paso 2: *N*-[4-(2-bromoetoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-*N*-metanosulfonilmetanosulfonamida



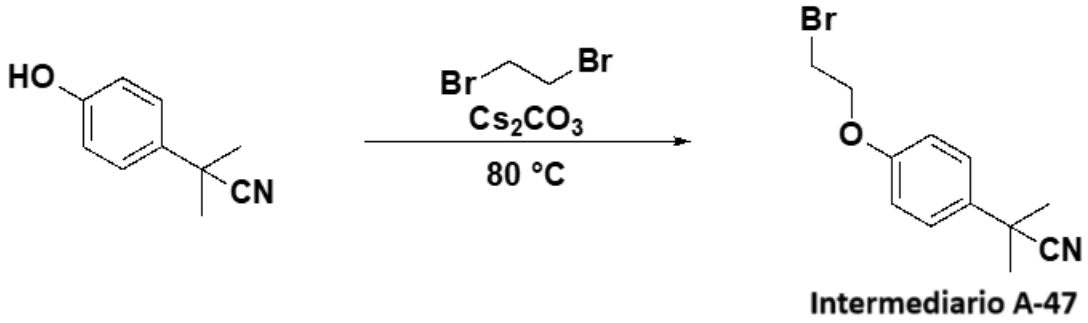
[0721] A una solución de 4-(2-bromoetoxi)-2-(trifluorometil)anilina (600 mg, 2,11 mmol) en DCM (10 mL) se le añadió anhídrido metanosulfónico (736 mg, 4,22 mmol), TEA (0,882 mL, 6,34 mmol) y DMAP (25,8 mg, 0,211 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (20 mL) y después se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 12 g, 0–50% EtOAc:éter de petróleo) para dar *N*-[4-(2-bromoetoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-*N*-metanosulfonilmetanosulfonamida.

Paso 3: *N*-[4-(2-bromoetoxi)-2-(trifluorometil)fenil]metanosulfonamida



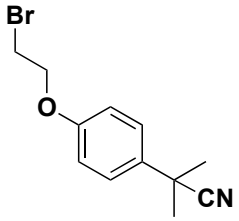
[0722] A una solución de *N*-[4-(2-bromoetoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-*N*-metanosulfonilmetanosulfonamida (521 mg, 1,18 mmol) en THF (6 mL) se le añadió una solución de NaOH (237 mg, 5,92 mmol) en H_2O (1,5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (10 mL), y después se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar *N*-[4-(2-bromoetoxi)-2-(trifluorometil)fenil]metanosulfonamida (**Intermediario A-46**). MS = 359,9 / 362,0 $[M–H]^-$.

Procedimiento General para el Intermediario A-47



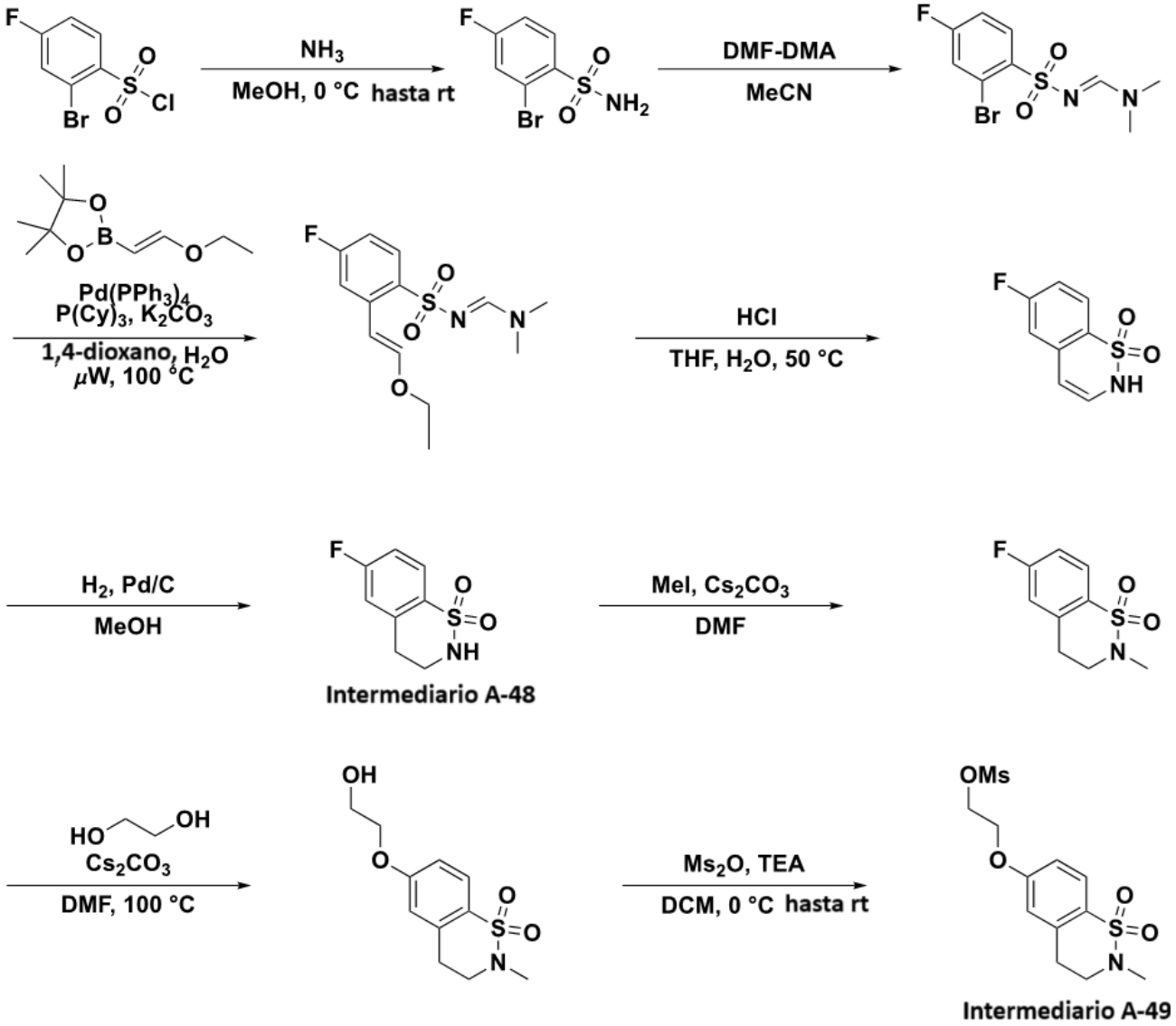
Intermediario A-47

Paso 1: 2-[4-(2-bromoetoxi)fenil]-2-metilpropanonitrilo

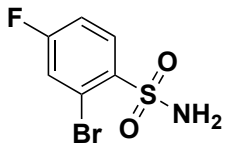


[0723] A una solución de 2-(4-hidroxifenil)-2-metilpropanonitrilo (500 mg, 3,10 mmol) en 1,2-dibromoetano (8,0 mL, 106 mmol) se le añadió Cs_2CO_3 (3,03 g, 9,31 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró para remover sólidos, y el filtrado resultante se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 20 g, 0–50% EtOAc:éter de petróleo) para dar 2-[4-(2-bromoetoxi)fenil]-2-metilpropanonitrilo (**Intermediario A-47**) . MS = 241,1 / 243,0 $[M–CN]^+$.

Procedimiento General para los Intermediarios A-48 y A-49

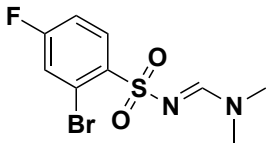


Paso 1: 2-bromo-4-fluorobenceno-1-sulfonamida



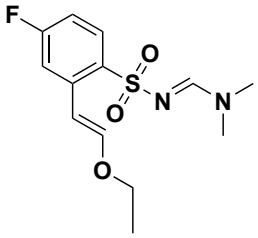
[0724] Una solución de cloruro de 2-bromo-4-fluorobenceno-1-sulfonilo (1,07 mL, 7,31 mmol) en MeOH (30 mL) se enfrió a 0 °C y se burbujeó NH_3 en la mezcla de reacción durante un período de 15 min. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío y se diluyó con H_2O (100 mL). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar 2-bromo-4-fluorobenceno-1-sulfonamida, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 2: *N*'-(2-bromo-4-fluorobencenosulfonil)-*N,N*-dimetilmetanimidamida



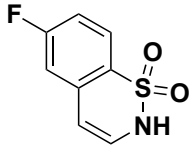
[0725] A una mezcla de 2-bromo-4-fluorobenceno-1-sulfonamida (1,00 g, 3,94 mmol) en MeCN (10 mL) se le añadió una solución de dimetilacetal de *N,N*-dimetilformamida (0,627 mL, 4,72 mmol) en MeCN (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y luego se concentró al vacío para dar *N*'-(2-bromo-4-fluorobencenosulfonil)-*N,N*-dimetilmetanimidamida, que se usó en el paso posterior sin purificación adicional. MS = 309,0 / 311,0 $[M+H]^+$.

Paso 3: *N*'-{2-[(1E)-2-etoxietenil]-4-fluorobencenosulfonil}-*N,N*-dimetilmetanimidamida



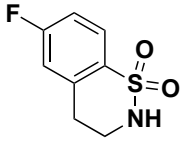
[0726] Una solución de 2-[(1E)-2-etoxietenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (895 mg, 4,52 mmol), *N*'-(2-bromo-4- fluorobencenosulfonil)-*N,N*-dimetilmetanimidamida (700 mg, 2,26 mmol), K_2CO_3 (937 mg, 6,78 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (261 mg, 0,226 mmol) y PCy_3 (73,3 µL, 0,226 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y H_2O (0,5 mL) se purgó con N_2 (2x) y se calentó mediante microondas durante 1 h a 100 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 10 g, 0–30% EtOAc:éter de petróleo) para dar *N*'-{2-[(1E)-2-etoxietenil]-4-fluorobencenosulfonil}-*N,N*-dimetilmetanimidamida. MS = 301,1 $[M+H]^+$.

Paso 4: 6-fluoro-2H-1λ⁶,2-benzotiazina-1,1-diona



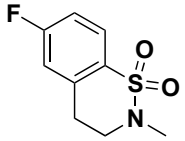
[0727] Una solución de *N*'-{2-[(1E)-2-etoxietenil]-4-fluorobencenosulfonil}-*N,N*-dimetilmetanimidamida (500 mg, 1,66 mmol) en HCl acuoso 6,0 M (2,77 mL, 16,6 mmol) y THF (5 mL) se agitó a 50 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar 6-fluoro-2H-1λ⁶,2-benzotiazina-1,1-diona, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS = 198,1 $[M–H]^-$.

Paso 5: 6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1λ⁶,2-benzotiazina-1,1-diona



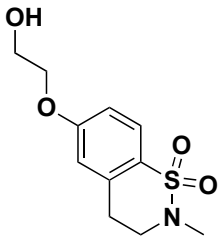
[0728] A una mezcla de Pd/C (10,0 mg, 10 % en peso, 0,0094 mmol) en MeOH (3 mL) se le añadió 6-fluoro-2H-1λ⁶,2-benzotiazina-1,1-diona (50,0 mg, 0,251 mmol). La mezcla se purgó con H_2 (2x). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en una atmósfera de H_2 (15 psi). La mezcla de reacción se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 4 g, 0–50% EtOAc:éter de petróleo) para dar 6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1λ⁶,2-benzotiazina-1,1-diona (**Intermediario A-48**). MS = 200,0 $[M–H]^-$.

Paso 6: 6-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1λ⁶,2-benzotiazina-1,1-diona



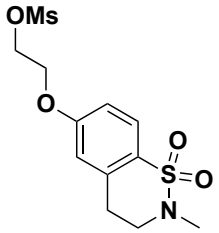
[0729] A una solución de 6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1λ⁶,2-benzotiazina-1,1-diona (500 mg, 2,48 mmol) y Cs_2CO_3 (891 mg, 2,73 mmol) en DMF (10 mL) se le añadió MeI (1,55 mL, 24,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se diluyó con H_2O (10 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron son salmuera (2 x 5 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar 6-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1λ⁶,2-benzotiazina-1,1-diona, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS = 216,1 $[M+H]^+$.

Paso 7: 6-(2-hidroxietoxi)-2-metil-3,4-dihidro-2H-1λ⁶,2-benzotiazina-1,1-diona



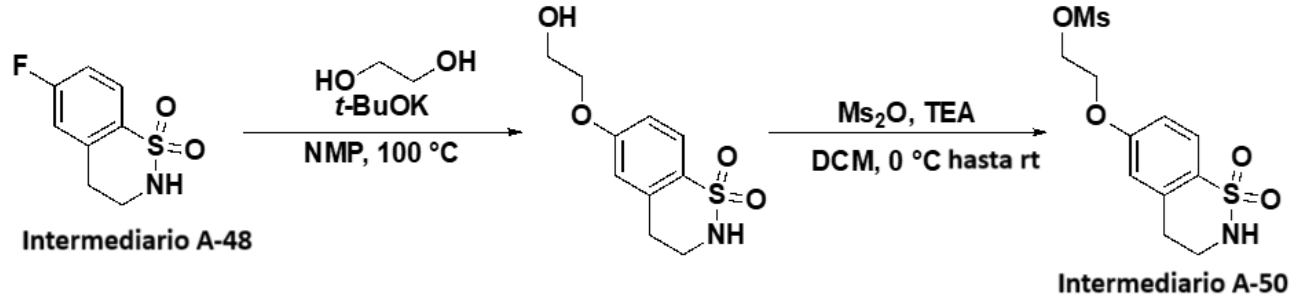
[0730] Una solución de 6-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1λ⁶,2-benzotiazina-1,1-diona (700 mg, 3,25 mmol), etilenglicol (1,82 mL, 32,5 mmol) y Cs_2CO_3 (3,18 g, 9,76 mmol) en DMF (3 mL) se agitó a 100 °C durante 5 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 5 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 4 g, 0–60% EtOAc:éter de petróleo) para dar 6-(2-hidroxietoxi)-2-metil-3,4-dihidro-2H-1λ⁶,2-benzotiazina-1,1-diona. MS = 258,0 $[M+H]^+$.

Paso 8: metanosulfonato de 2-[(2-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1λ⁶,2-benzotiazina-6-il)oxi]etilo

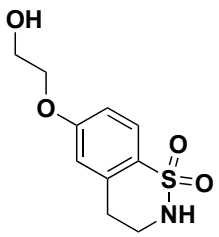


[0731] A una solución a 0 °C de 6-(2-hidroxietoxi)-2-metil-3,4-dihidro-2H-1λ⁶,2-benzotiazina-1,1-diona (180 mg, 0,700 mmol) y TEA (0,146 mL, 1,05 mmol) en DCM (5 mL) se le añadió anhídrido metanosulfónico (146 mg, 0,839 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (3 mL). La solución se ajustó a pH = 6 con la adición gota a gota de 2,0 M HCl acuoso. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar metanosulfonato de 2-[(2-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1λ⁶,2-benzotiazin-6-il)oxi]etilo, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional (**Intermediario A-49**). MS = 336,1 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario A-50



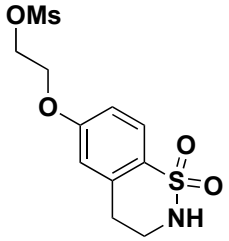
Paso 1: 6-(2-hidroxietoxi)-3,4-dihidro-2H-1λ⁶,2-benzotiazin-1,1-diona



[0732] Una solución de 6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1λ⁶,2-benzotiazin-1,1-diona (**Intermediario A-48**, 2,50 g, 12,4 mmol), etilenglicol (3,47 mL, 62,1 mmol) y *t*-BuOK (6,97 g, 62,1 mmol) en NMP (15 mL) se agitó a 100

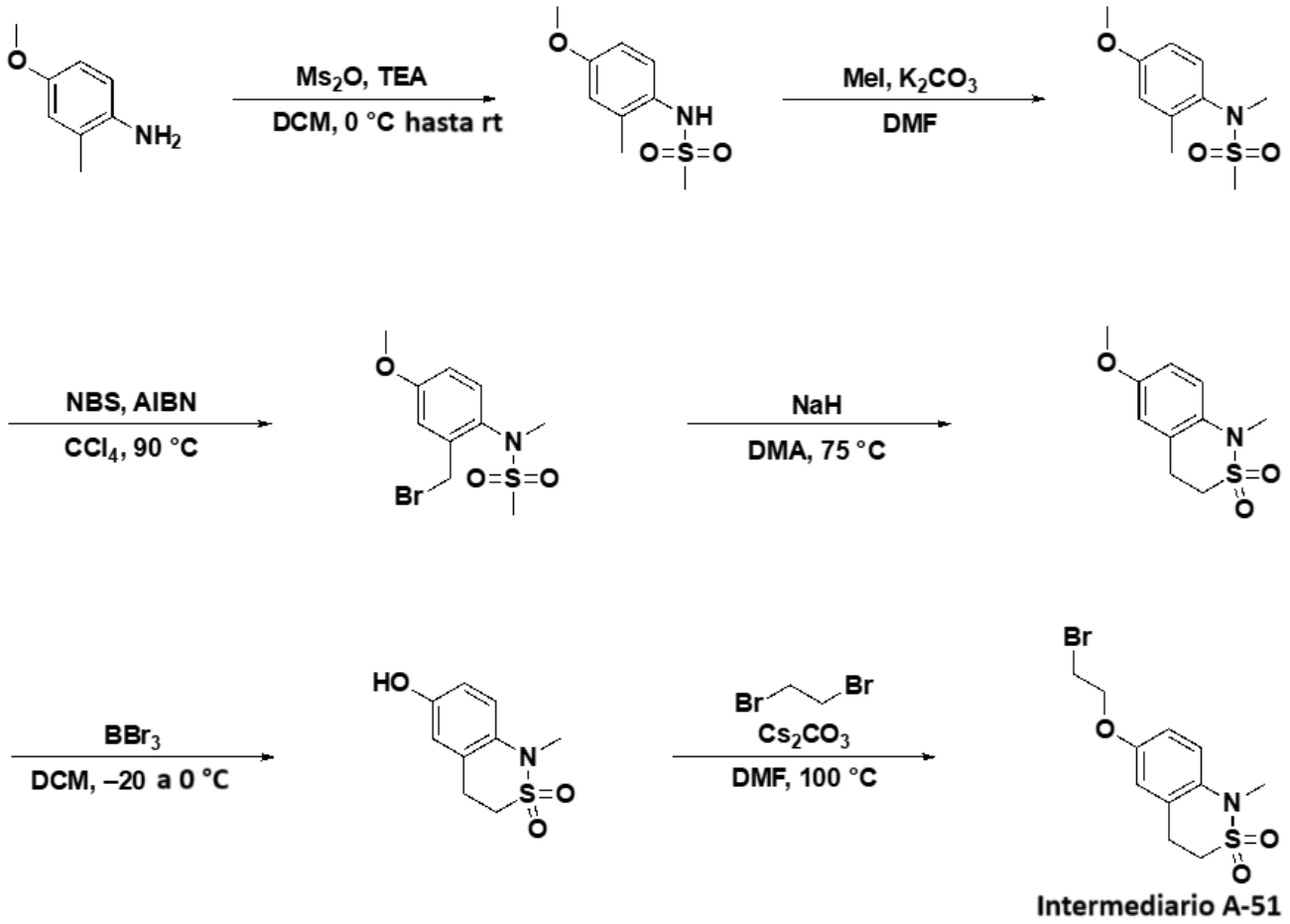
°C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se inactivó con H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 20 g, 0–100% EtOAc:éter de petróleo) para dar 6-(2-hidroxietoxi)-3,4-dihidro-2H-1λ⁶,2-benzotiazin-1,1-diona. MS = 242,1 $[M–H]^-$.

Paso 2: metanosulfonato de 2-[(1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1λ⁶,2-benzotiazin-6-il)oxi]etilo

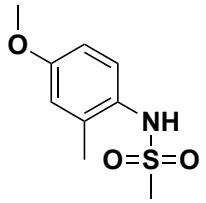


[0733] A una solución a 0 °C de 6-(2-hidroxietoxi)-3,4-dihidro-2H-1λ⁶,2-benzotiazin-1,1-diona (400 mg, 1,64 mmol) y TEA (0,343 mL, 2,47 mmol) en DCM (5 mL) se le añadió anhídrido metanosulfónico (344 mg, 1,97 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (3 mL). La solución se ajustó a pH = 6 con la adición gota a gota de 2,0 M HCl acuoso. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 4 g, 0–80% EtOAc:éter de petróleo) para dar metanosulfonato de 2-[(1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1λ⁶,2-benzotiazin-6-il)oxi]etilo (**Intermediario A-50**). MS = 320,1 $[M–H]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario A-51

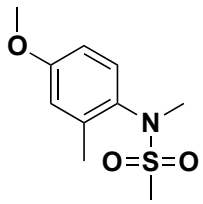


Paso 1: *N*-(4-metoxi-2-metilfenil)metanosulfonamida



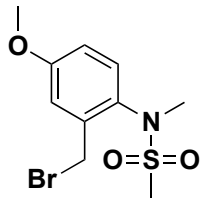
[0734] A una solución a 0 °C de 4-metoxi-2-metilanilina (7,41 mL, 58,3 mmol) y TEA (12,2 mL, 87,4 mmol) en DCM (50 mL) se le añadió anhídrido metanosulfónico (11,2 g, 64,2 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (35 mL). La solución se ajustó a pH = 6 con la adición gota a gota de 1,0 M HCl acuoso. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto bruto se trituró con EtOAc y el sólido se aisló mediante filtración y después se concentró al vacío para dar *N*-(4-metoxi-2-metilfenil)metanosulfonamida. MS = 214,2 $[M–H]^-$.

Paso 2: *N*-(4-metoxi-2-metilfenil)-N-metilmetanosulfonamida



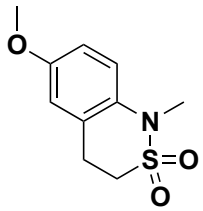
[0735] Una solución de N-(4-metoxi-2-metilfenil)metanosulfonamida (10,0 g, 46,5 mmol), MeI (4,34 mL, 69,68 mmol) y K_2CO_3(12,8 g, 92,9 mmol) en DMF (30 mL) se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar *N*-(4-metoxi-2-metilfenil)-*N*-metilmetanosulfonamida, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 3: *N*-[2-(bromometil)-4-metoxifenil]-N-metilmetanosulfonamida



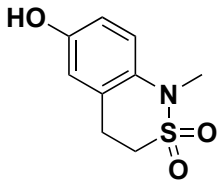
[0736] Una solución de *N*-(4-metoxi-2-metilfenil)-N-metilmetanosulfonamida (5,00 g, 21,8 mmol), NBS (4,66 g, 26,2 mmol) y AIBN (71,6 mg, 0,436 mmol) en CCl_4 (50 mL) se agitó a 90 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 40 g, 0–80% EtOAc:éter de petróleo) para dar *N*-[2-(bromometil)-4-metoxifenil]-*N*-metilmetanosulfonamida. MS = 308,0 / 310,0 $[M+H]^+$.

Paso 4: 6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-2λ⁶,1-benzotiazin-2,2-diona



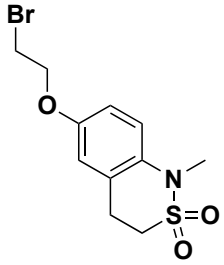
[0737] A una solución a 0 °C de *N*-[2-(bromometil)-4-metoxifenil]-*N*-metilmetanosulfonamida (2,60 g, 8,44 mmol) en DMA (15 mL) se le añadió NaH (371 mg, 60 % en peso en aceite mineral, 9,28 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a 75°C durante 4 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se inactivó con H_2O (20 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 15 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 12 g, 0–30% EtOAc:éter de petróleo) para dar 6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-2λ⁶,1-benzotiazin-2,2-diona. MS = 228,1 $[M+H]^+$.

Paso 5: 6-hidroxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-2λ⁶,1-benzotiazin-2,2-diona



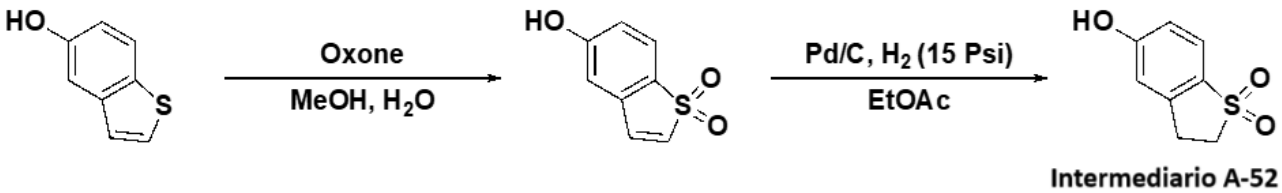
[0738] A una solución a –20 °C de 6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-2λ⁶,1-benzotiazin-2,2-diona (1,20 g, 5,28 mmol) en DCM (15 mL) se le añadió BBr_3 (1,53 mL, 15,8 mmol) gota a gota. La mezcla se templó hasta 0°C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (15 mL), se templó hasta temperatura ambiente y luego se ajustó a pH = 8 con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 10 g, 0–30% EtOAc:éter de petróleo) para dar 6-hidroxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-2λ⁶,1-benzotiazin-2,2-diona. MS = 212,1 $[M–H]^-$.

Paso 6: 6-(2-bromoetoxi)-1-metil-3,4-dihidro-1H-2λ⁶,1-benzotiazin-2,2-diona

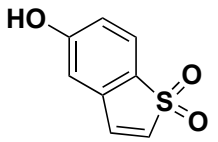


[0739] Una solución de 1,2-dibromoetano (1,59 mL, 21,1 mmol), 6-hidroxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-2λ⁶,1-benzotiazin-2,2-diona (900 mg, 4,22 mmol) y Cs_2CO_3 (2,06 g, 6,33 mmol) en DMF (2 mL) se agitó a 100 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 10 g, 0–30% EtOAc:éter de petróleo) para dar 6-(2-bromoetoxi)-1-metil-3,4-dihidro-1H-2λ⁶,1-benzotiazin-2,2-diona (**Intermediario A-51**). MS = 319,9 / 321,9 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario A-52

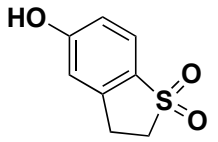


Paso 1: 5-hidroxi-1λ⁶-benzotiofeno-1,1-diona



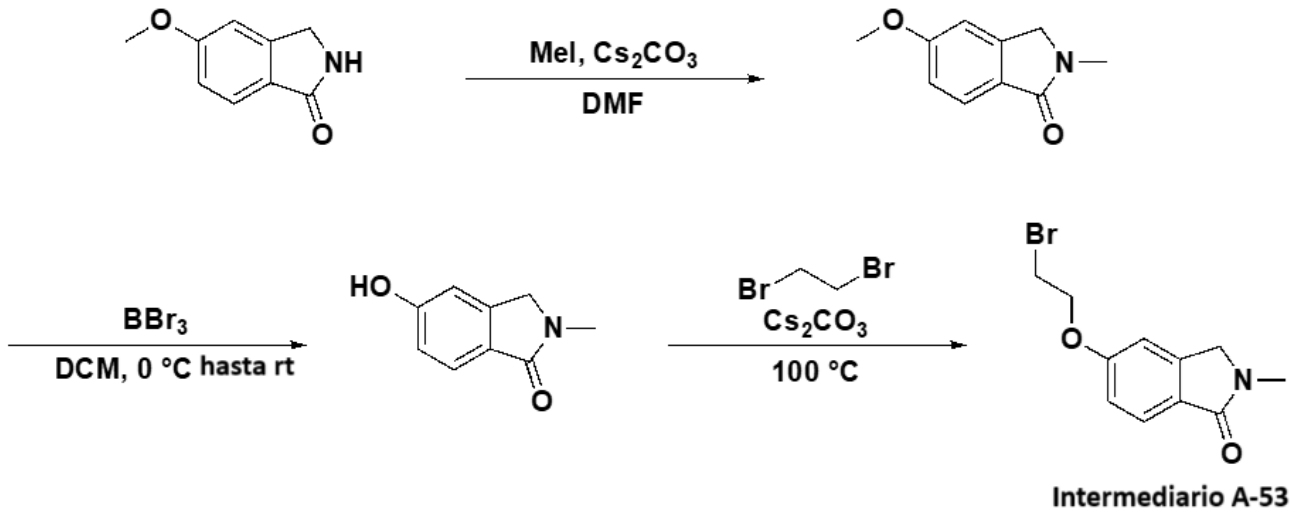
[0740] A una solución a 0 °C de Oxone (1,84 g, 3,00 mmol) en H_2O (15 mL) se le añadió gota a gota una solución de 1-benzotiofen-5-ol (300 mg, 2,00 mmol) en MeOH (15 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con H_2O (10 mL), y después se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 12 g, 0–50% EtOAc:éter de petróleo) para dar 5-hidroxi-1λ⁶-benzotiofen-1,1-diona. MS = 181,1 $[M–H]^-$.

Paso 2: 5-hidroxi-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofen-1,1-diona



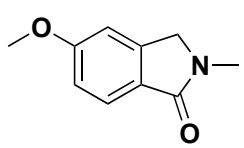
[0741] A una solución de 5-hidroxi-1λ⁶-benzotiofen-1,1-diona (270 mg, 1,48 mmol) en EtOAc (30 mL) se le añadió Pd/C (27 mg, 10 % en peso, 0,025 mmol) en una atmósfera de N_2. La mezcla se purgó con H_2 (3x). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h en una atmósfera de H_2 (15 psi). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío para dar 5-hidroxi-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofen-1,1-diona (**Intermediario A-52**), que se usó en el paso posterior sin purificación adicional. MS = 183,1 $[M–H]^-$.

Procedimiento General para el Intermediario A-53



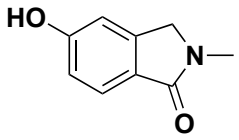
Intermediario A-53

Paso 1: 5-metoxi-2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



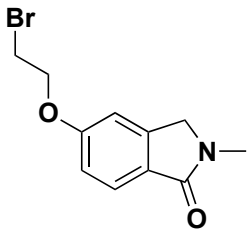
[0742] A una solución de 5-metoxi-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (750 mg, 4,60 mmol) en DMF (15 mL) se le añadió Cs_2CO_3 (2,25 g, 6,89 mmol) y MeI (0,343 mL, 5,52 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se filtró para remover sólidos, y el filtrado resultante se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 25 g, 50–100% EtOAc:éter de petróleo) para dar 5-metoxi-2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona. MS = 178,0 $[M+H]^+$.

Paso 2: 5-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



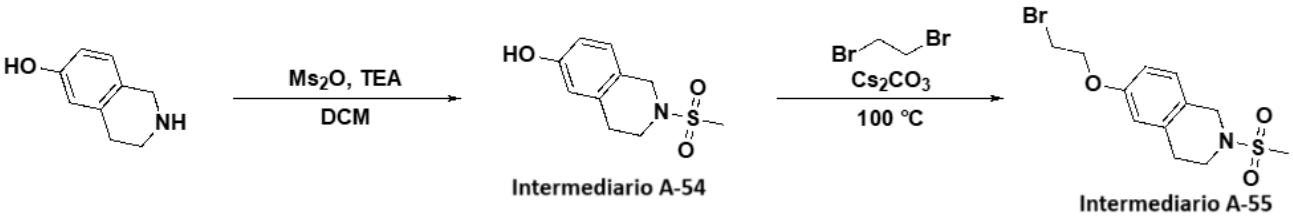
[0743] A una solución a 0 °C de 5-metoxi-2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (800 mg, 4,51 mmol) en DCM (10 mL) se le añadió BBr_3 (1,31 mL, 13,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se inactivó mediante la adición de MeOH (5 mL), y luego se concentró al vacío. El residuo bruto se trituró con EtOAc para dar 5-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona, que se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. MS = 164,0 $[M+H]^+$.

Paso 3: 5-(2-bromoetoxi)-2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

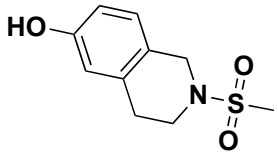


[0744] A una solución de 5-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (1,25 g, 7,66 mmol) en 1,2-dibromoetano (12,5 mL, 166 mmol) se le añadió Cs_2CO_3 (4,99 g, 15,3 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 25 g, 70–100% EtOAc:éter de petróleo) para dar 5-(2-bromoetoxi)-2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (**Intermediario A-53**). MS = 270,0 / 272,0 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para los Intermediarios A-54 y A-55

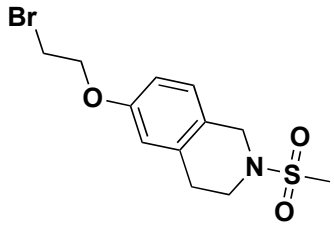


Paso 1: 2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ol



[0745] Una mezcla de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ol (500 mg, 3,35 mmol), anhídrido metanosulfónico (1,17 g, 6,70 mmol) y TEA (0,933 mL, 6,70 mmol) en DCM (10 mL) se desgasificó y purgó con N_2 (3x). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h en atmósfera de N_2, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (5 mL) y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 12 g, 0–50% EtOAc:éter de petróleo) para dar 2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ol (**Intermediario A-54**). MS **=** 228,1 $[M+H]^+$.

Paso 2: 6-(2-bromoetoxi)-2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

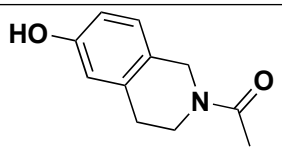


[0746] A una solución de 2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ol (100 mg, 0,440 mmol) en 1,2-dibromoetano (5 mL) se le añadió Cs_2CO_3 (430 mg, 1,32 mmol). La mezcla se agitó a 100°C durante 5 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se removieron los sólidos mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 4 g, 0–100% EtOAc:éter de petróleo) para dar 6-(2-bromoetoxi)-2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (**Intermediario A-55**). MS **=** 334,1 / 336,1 $[M+H]^+$.

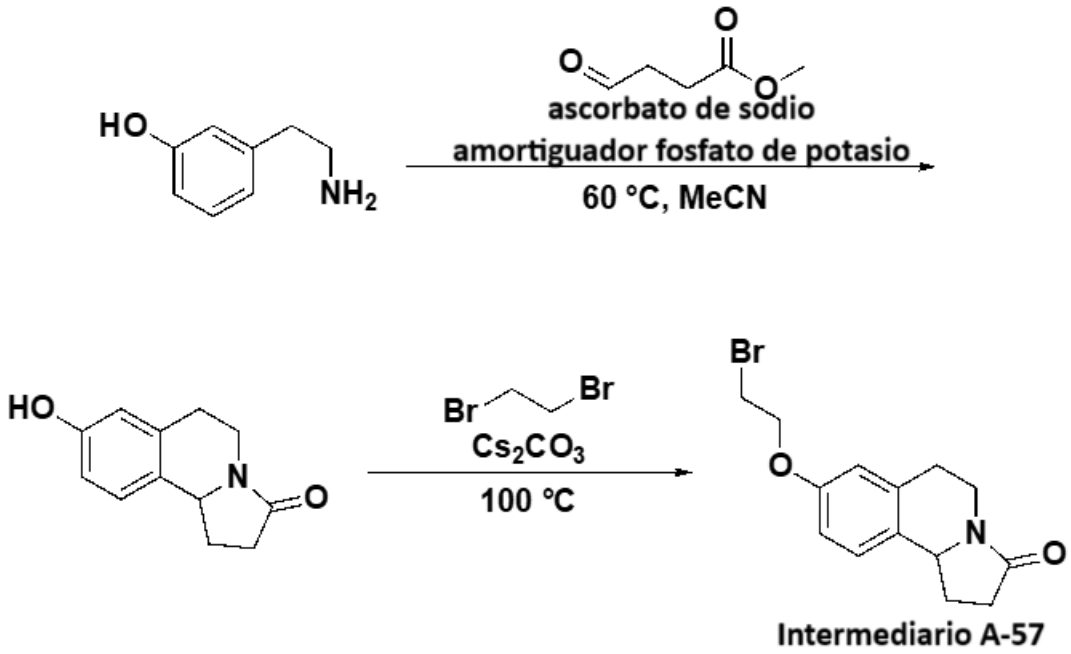
[0747] El siguiente intermediario en la Tabla 9 se preparó según procedimientos similares al Paso 1 descrito para el **Intermediario A-54**, usando los materiales de partida apropiados.

Procedimiento General para el Intermediario A-56

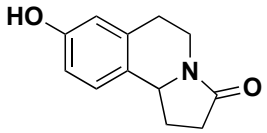
Tabla 9.

Núm. de intermediario	Estructura	Nombre	Masa exacta $[M+H]^+$
A-56		1-(6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etan-1-ona	Calculado 192,1 Encontrado 192,2

Procedimiento General para el Intermediario A-57

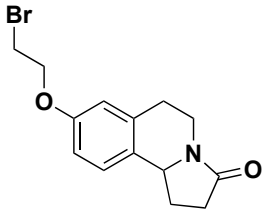


Paso 1: 8-hidroxi-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-ona



[0748] Una mezcla de 3-(2-aminoetil)fenol (1,00 g, 5,76 mmol, sal de HCl), 4-oxobutanoato de metilo (1,00 g, 8,64 mmol) y ascorbato de sodio (1,14 g, 5,76 mmol) en una solución de 0,3 M amortiguador de fosfato de potasio acuoso (200 mL) y MeCN (200 mL) se agitó a 60 °C durante 18 h en una atmósfera de N_2. Se añadió Na_2CO_3 acuoso 1,0 M (2,0 mL, 2,0 mmol), y la mezcla se agitó durante otras 4 h a 60 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 40 g, 0–100% EtOAc:éter de petróleo a 0–10% MeOH:EtOAc) para dar 8-hidroxi-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-ona. MS = 204,1 $[M+H]^+$.

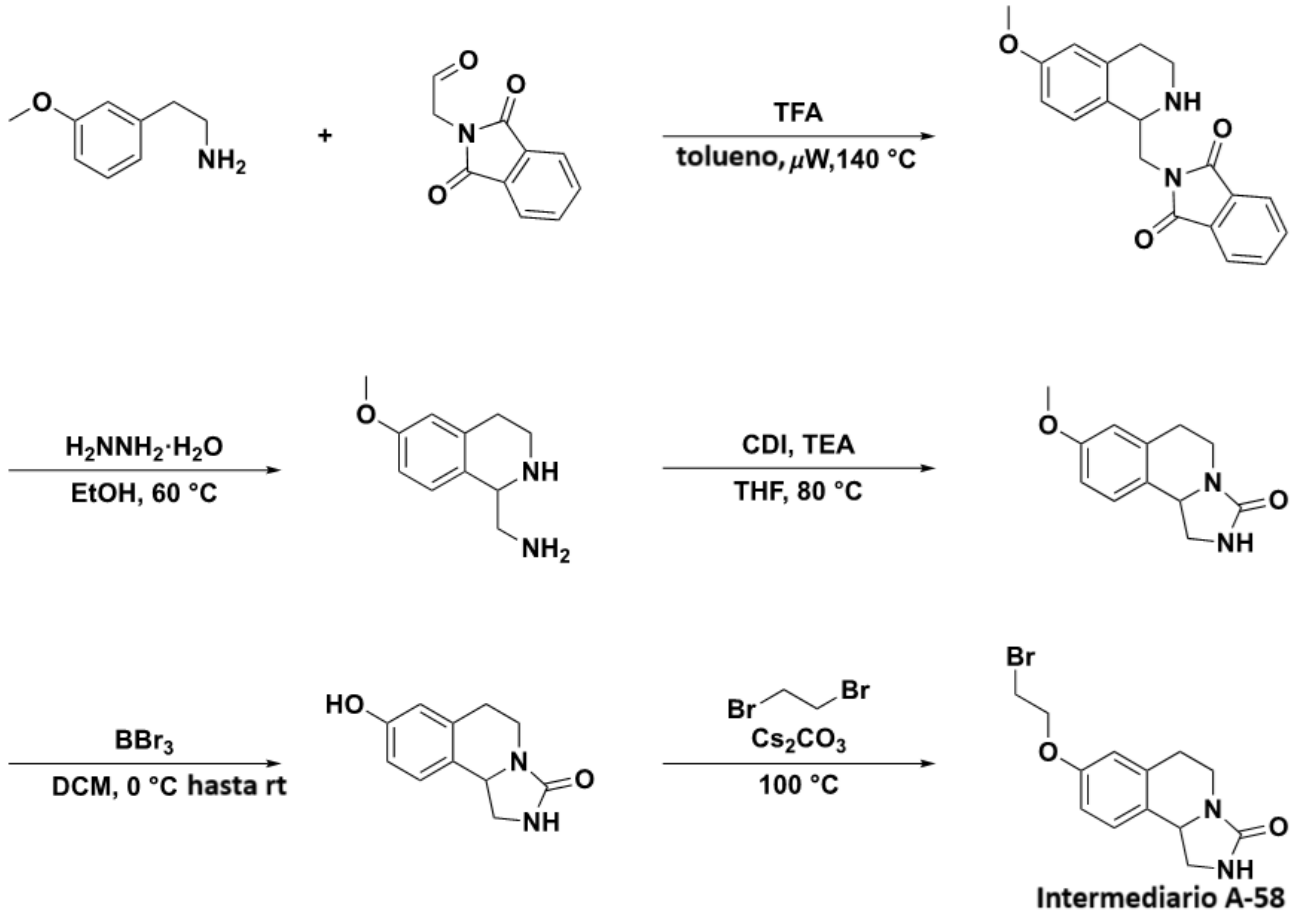
Paso 2: 8-(2-bromoetoxi)-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-ona



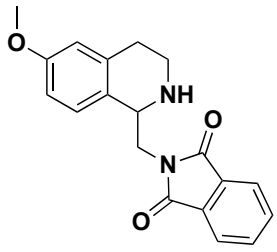
[0749] A una solución de 8-hidroxi-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-ona (300 mg, 1,48 mmol) en 1,2-dibromoetano (5,00 mL, 66,3 mmol) se le añadió Cs_2CO_3 (962 mg, 2,95 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 32 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (4 x 8 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

salmuera (2 x 8 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 25 g, 70–100% EtOAc:éter de petróleo) para dar 8-(2-bromoetoxi)-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-ona (**Intermediario A-57**). MS = 310,0 / 312,0 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario A-58



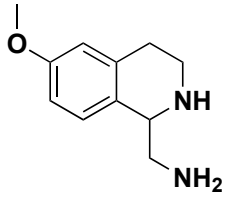
Paso 1: 2-[(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona



[0750] Una mezcla de 2-(3-metoxifenil)etan-1-amina (4,85 mL, 33,1 mmol), 2-(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)acetaldehído (7,51 g, 39,7 mmol) y TFA (19,6 mL, 265 mmol) en tolueno (50 mL) se calentó mediante microondas durante 30 min a 140 °C en una atmósfera de N_2. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con H_2O (60 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage

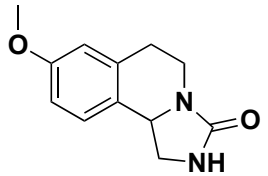
80 g, 0–50% EtOAc:éter de petróleo) para dar 2-[(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona. MS = 323,2 $[M+H]^+$.

Paso 2: 1-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)metanamina



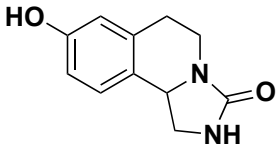
[0751] Una mezcla de 2-[(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (5,00 g, 15,5 mmol), $H_2NNH_2 \bullet H_2O$ (2,66 mL, 85% pureza, 46,53 mmol) en EtOH (50 mL) se desgasificó y purgó con N_2 (3x). La mezcla se agitó a 60 °C durante 5 h en atmósfera de N_2. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró para remover sólidos, y el filtrado resultante se concentró al vacío para dar 1-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)metanamina, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. MS = 193,2 $[M+H]^+$.

Paso 3: 8-metoxi-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-imidazo[4,3-a]isoquinolin-3-ona



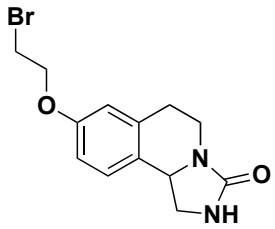
[0752] A una solución de 1-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)metanamina (1,00 g, 5,20 mmol) en THF (20 mL) se le añadió CDI (4,22 g, 26,0 mmol) y TEA (0,724 mL, 5,20 mmol). Se establecieron un total de 5 reacciones idénticas utilizando el procedimiento descrito. Las mezclas se agitaron a 80°C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, las 5 mezclas de reacción se combinaron en una solución y se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 80 g, 0–60% EtOAc:éter de petróleo) para dar 8-metoxi-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-imidazo[4,3-a]isoquinolin-3-ona. MS = 219,2 $[M+H]^+$.

Paso 4: 8-hidroxi-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-imidazo[4,3-a]isoquinolin-3-ona



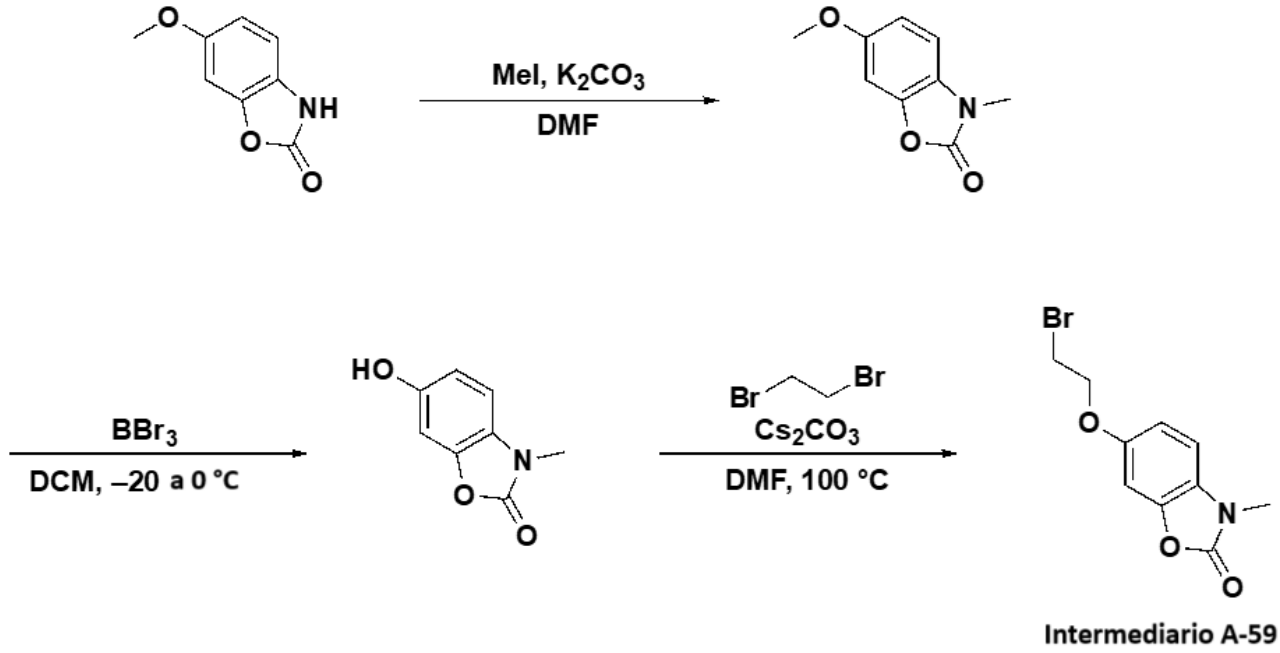
[0753] A una solución a 0 °C de 8-metoxi-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-imidazo[4,3-a]isoquinolin-3-ona (1,00 g, 4,58 mmol) en DCM (10 mL) se le añadió BBr_3 (0,883 mL, 9,16 mmol) gota a gota. La mezcla se dejó templar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla se inactivó con H_2O (20 mL), luego se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para dar 8-metoxi-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-imidazo[4,3-a]isoquinolin-3-ona, que se usó en el paso posterior sin purificación adicional. MS = 205,1 $[M+H]^+$.

Paso 5: 8-(2-bromoetoxi)-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-imidazo[4,3-a]isoquinolin-3-ona

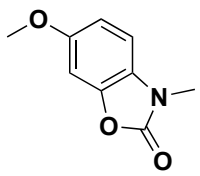


[0754] Una mezcla de 8-metoxi-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-imidazo[4,3-a]isoquinolin-3-ona (700 mg, 3,43 mmol) y Cs_2CO_3 (3,19 g, 9,79 mmol) en 1,2-dibromoetano (15 mL, 197 mmol) se desgasificó y se purgó con N_2 (3x). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h en una atmósfera de N_2. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se removieron los sólidos mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 40 g, 0–100% EtOAc:éter de petróleo) para dar 8-(2-bromoetoxi)-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-imidazo[4,3-a]isoquinolin-3-ona (**Intermediario A-58**). MS = 311,1 / 313,1 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario A-59



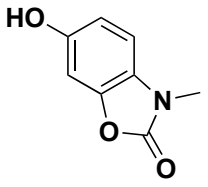
Paso 1: 6-metoxi-3-metil-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-2-ona



[0755] A una solución de 6-metoxi-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-2-ona (1,80 g, 10,9 mmol) y K_2CO_3 (3,01 g, 21,8 mmol) en DMF (18 mL) se le añadió MeI (1,36 mL, 21,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se inactivó con H_2O (15 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se

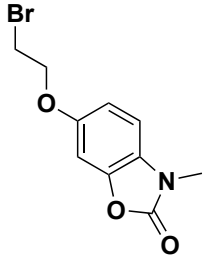
concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 10 g, 0–20% EtOAc:éter de petróleo) para dar 6-metoxi-3-metil-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-2-ona. MS = 180,0 $[M+H]^+$.

Paso 2: 6-hidroxi-3-metil-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-2-ona



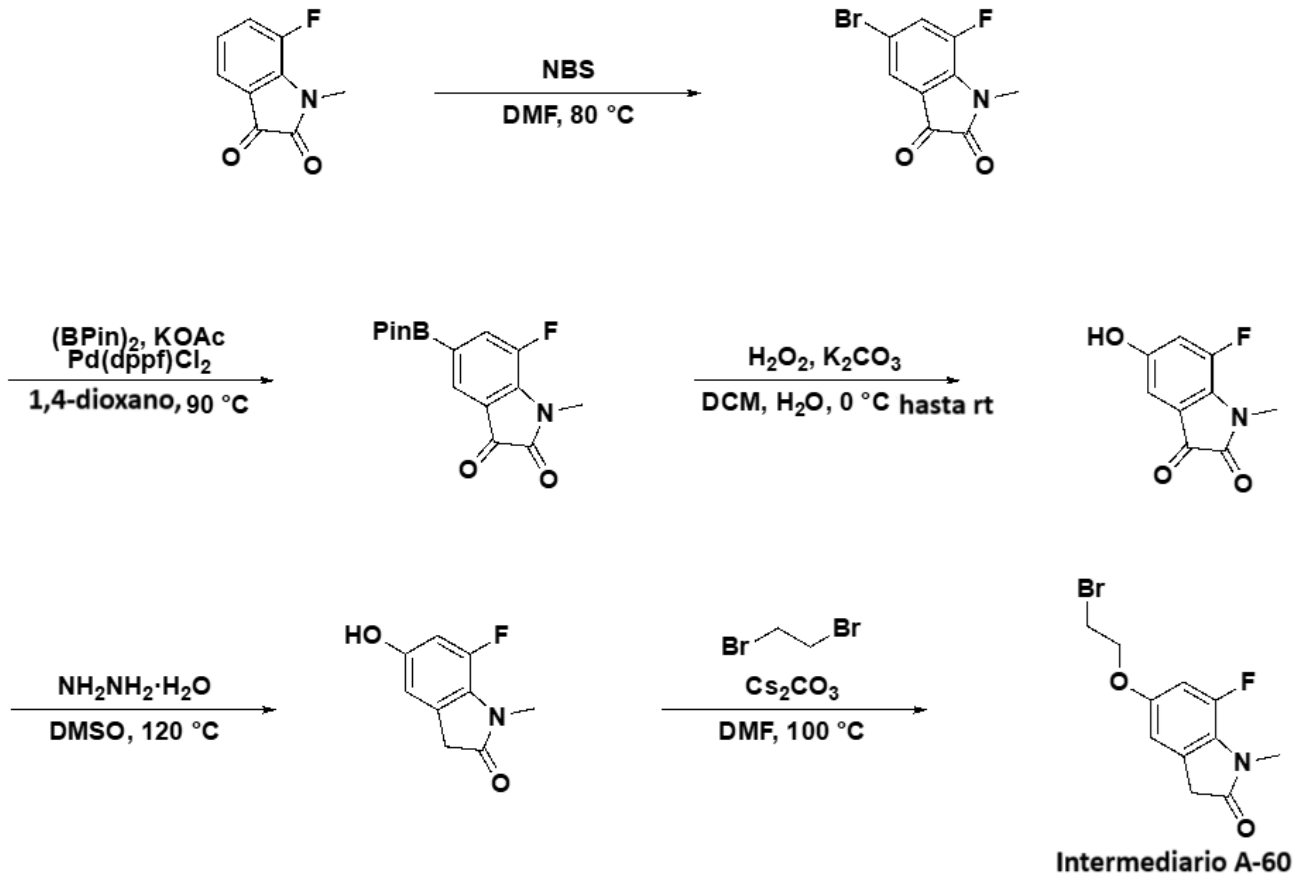
[0756] A una solución a –20 °C de 6-metoxi-3-metil-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-2-ona (1,50 g, 8,37 mmol) en DCM (3 mL) se le añadió BBr_3 (2,42 mL, 25,1 mmol) gota a gota. La mezcla se templó hasta 0°C y se agitó durante 1 h, después se vertió en H_2O (15 mL). Los sólidos resultantes se aislaron mediante filtración. Los residuos de filtración se lavaron con H_2O y luego se secaron al vacío para proporcionar la primera fracción del producto deseado. El filtrado se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se lavó con MeCN (2 mL), se aisló por filtración y los residuos de filtración se secaron al vacío para dar la segunda fracción de 6-hidroxi-3-metil-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol- 2-ona, que se combinó con la primera fracción y se usó en el paso posterior sin purificación adicional. MS = 166,3 $[M+H]^+$.

Paso 3: 6-(2-bromoetoxi)-3-metil-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-2-ona

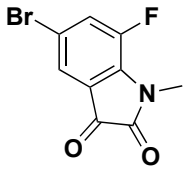


[0757] Una solución de 1,2-dibromoetano (2,97 mL, 39,4 mmol), 6-hidroxi-3-metil-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-2-ona (1,30 g, 7,87 mmol) y Cs_2CO_3 (3,85 g, 11,8 mmol) en DMF (2 mL) se agitó a 100 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con H_2O (15 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 20 g, 0–30% EtOAc:éter de petróleo) para dar 6-(2-bromoetoxi)-3-metil-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-2-ona (**Intermediario A-59**). MS = 271,9 / 273,8 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario A-60

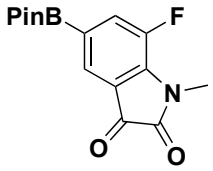


Paso 1: 5-bromo-7-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-2,3-diona



[0758] Una solución de 7-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-2,3-diona (4,00 g, 22,3 mmol) y NBS (5,17 g, 29,0 mmol) en DMF (45 mL) se agitó a 80 °C durante 2 h en N_2. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en H_2O (100 mL) y precipitó un sólido en la solución. El sólido se aisló mediante filtración y se secó al vacío para dar 5-bromo-7-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-2,3-diona, que se usó en el paso posterior sin purificación adicional. . MS = 258,0 / 260,0 $[M+H]^+$.

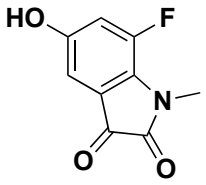
Paso 2: 7-fluoro-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2,3-diona



[0759] A una solución de 5-bromo-7-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-2,3-diona (3,98 g, 15,4 mmol) y bis(pinacolato)diboro (5,88 g, 23,1 mmol) en 1,4-dioxano (40 mL) se le añadió KOAc (3,03 g, 30,9 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (1,13 g, 1,54 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 15 h en una atmósfera de N_2. Después

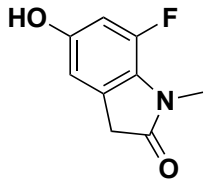
de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con H_2O (50 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 80 g, 0–15% EtOAc:éter de petróleo) para dar 7-fluoro-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2,3-diona. MS = 306,1 $[M+H]^+$.

Paso 3: 7-fluoro-5-hidroxi-1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-2,3-diona



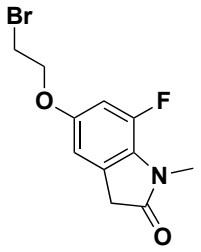
[0760] A una solución de 7-fluoro-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2,3-diona (2,80 g, 9,18 mmol) en DCM (35 mL) se le añadió K_2CO_3 (2,54 g, 18,4 mmol) y H_2O_2 en H_2O (2,20 mL, 30 % en peso, 22,94 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con Na_2SO_3 acuoso saturado (10 mL), y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 4 g, 0–35% EtOAc:éter de petróleo) para dar 7-fluoro-5-hidroxi-1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-2,3-diona. MS = 196,1 $[M+H]^+$.

Paso 4: 7-fluoro-5-hidroxi-1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona



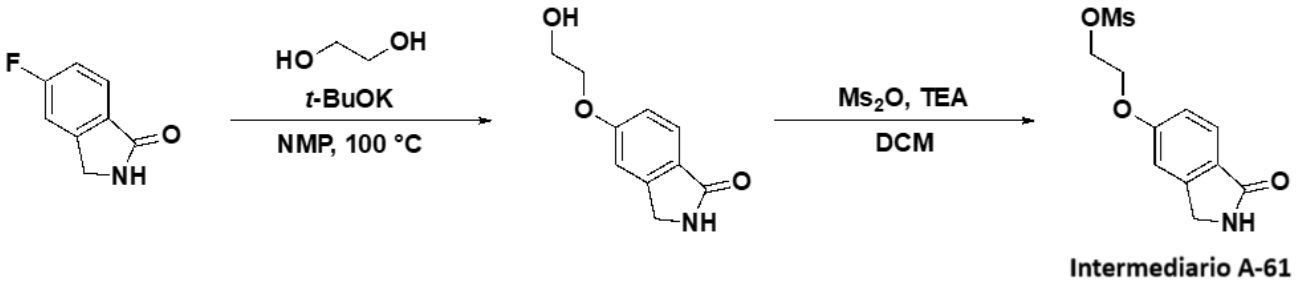
[0761] A una solución de 7-fluoro-5-hidroxi-1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-2,3-diona (600 mg, 3,07 mmol) en DMSO (2,5 mL) se le añadió NH_2NH_2. H_2O (2,46 mL, 85% pureza, 43,0 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C durante 3 h. Después de enfriar a 0°C, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (8 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 7 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 12 g, 0–29% EtOAc:éter de petróleo) para dar 7-fluoro-5-hidroxi-1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona. MS = 180,1 $[M–H]^–$.

Paso 5: 5-(2-bromoetoxi)-7-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona



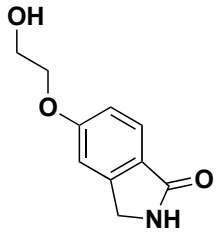
[0762] Una solución de 7-fluoro-5-hidroxi-1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona (250 mg, 1,38 mmol) y Cs_2CO_3 (1,12 g, 3,45 mmol) en 1,2-dibromoetano (6,00 mL, 79,5 mmol) se agitó a 100 °C durante 15 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (18 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 12 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 4 g, 0–17% EtOAc:éter de petróleo) para dar 5-(2-bromoetoxi)-7-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona (**Intermediario A-60**). MS = 287,9 / 289,9 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario A-61



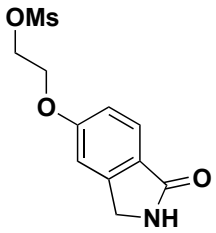
Intermediario A-61

Paso 1: 5-(2-hidroxietoxi)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



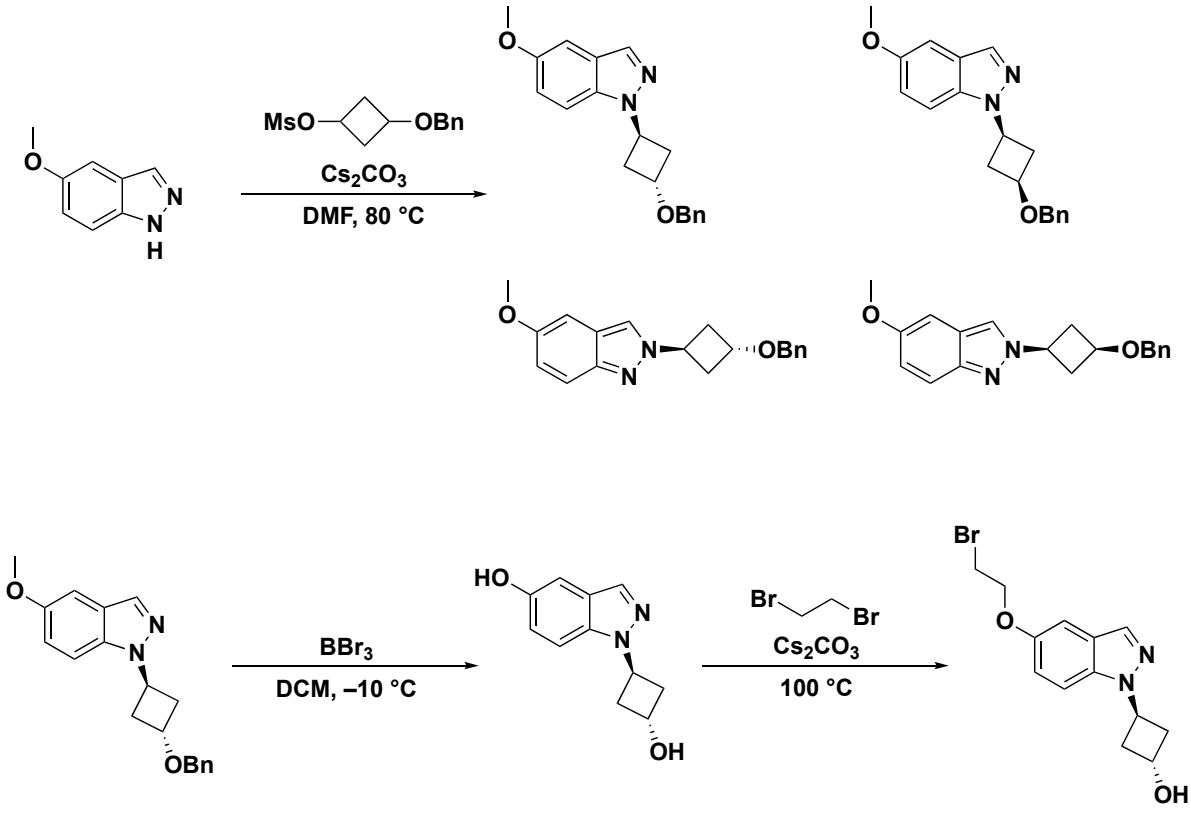
[0763] A una mezcla de 5-fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (750 mg, 4,96 mmol) y etilenglicol (4,00 mL, 71,53 mmol) en NMP (4 mL) se le añadió t-BuOK (1,67 g, 14,8 mmol). La mezcla se agitó a 100°C durante 15 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con NMP (2 mL), y se removieron los sólidos mediante filtración. El filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Waters Xbridge BEH C_{18}, 1–30% MeCN:10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 5-(2-hidroxietoxi)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona. MS = 194,2 $[M+H]^+$.

Paso 2: metanosulfonato de 2-[(1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)oxi]etilo



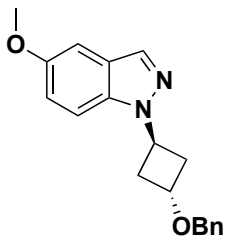
[0764] A una mezcla a 0 °C de 5-(2-hidroxietoxi)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (100 mg, 0,518 mmol) y TEA (0,144 mL, 1,04 mmol) en DCM (2 mL) se le añadió anhídrido metanosulfónico (451 mg, 2,59 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 h. La mezcla de reacción después se inactivó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar metanosulfonato de 2-[(1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)oxi]etilo (**Intermediario A-61**), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS = 272,1 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario A-62



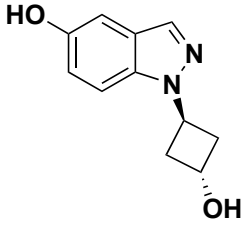
Intermediate A-62

Paso 1: 5-metoxi-1-[trans-3-(benciloxi)ciclobutil]-1H-indazol



[0765] A una mezcla de 5-metoxi-1H-indazol (665 mg, 4,49 mmol) y metanosulfonato de (3-benciloxiciclobutilo) (1,15 g, 4,49 mmol) en DMF (15 mL) se le añadió Cs_2CO_3 (2,92 g, 8,98 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 15 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (45 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 80 g, 0–50% EtOAc:éter de petróleo). El primer producto de elución, deseado 5-metoxi-1-[*trans*-3-(benciloxi)ciclobutil]-1H-indazol: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,94 (s, 1H), 7,40–7,35 (m, 6H), 7,08–7,04 (m, 2H), 4,67–4,59 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,06–4,00 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,93–2,83 (m, 4H). MS = 309,3 $[M+H]^+$. El segundo producto de elución, deseado 5-metoxi-1-[*cis*-3-(benciloxi)ciclobutil]-1H-indazol: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,95 (s, 1H), 7,41–7,29 (m, 6H), 7,07–7,04 (m, 2H), 5,29–5,22 (m, 1H), 4,54–4,50 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,96–2,92 (m, 2H), 2,73–2,67 (m, 2H). El tercer producto de elución, no deseado 5-metoxi-2-[(*trans*)-3-(benciloxi)ciclobutil]-2H-indazol no deseado: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,81 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,39–7,37 (m, 5H), 7,00 (dd, *J* = 9,6, 2,4 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,21–5,17 (m, 1H), 4,56–4,52 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,99–2,92 (m, 2H), 2,77–2,72 (m, 2H). El cuarto producto de elución, no deseado 5-metoxi-2-[(*cis*)-3-(benciloxi)ciclobutil]-2H-indazol no deseado: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,88 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,38–7,33 (m, 5H), 7,99 (dd, *J* = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,67–4,62 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,06–3,99 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,01–2,98 (m, 2H), 2,70–2,67 (m, 2H).

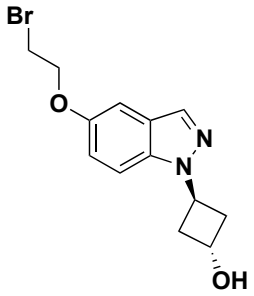
Paso 2: 1-[*trans*-3-hidroxiciclobutil]-1H-indazol-5-ol



[0766] A una solución a –10 °C de 5-metoxi-1-[trans-3-(benciloxi)ciclobutil]-1H-indazol (250 mg, 0,811 mmol) en DCM (2,5 mL) se le añadió BBr_3 (156 µl, 1,62 mmol). La mezcla se agitó a –10°C durante 4 h, y luego se inactivó con MeOH (10 mL). La solución se colocó en baño de hielo a 0°C y se ajustó a pH = 7–8 mediante la adición gota a gota de $NaHCO_3$ acuoso saturado. La mezcla bifásica se concentró al vacío, y la capa acuosa restante se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 40 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 12 g, 0–100% EtOAc:éter

de petróleo) para dar 1-[*trans*-3-hidroxiciclobutil]-1H-indazol-5-ol. MS = 205,2 $[M+H]^+$.

Paso 3: *trans*-3-[5-(2-bromoetoxi)-1H-indazol-1-il]ciclobutan-1-ol

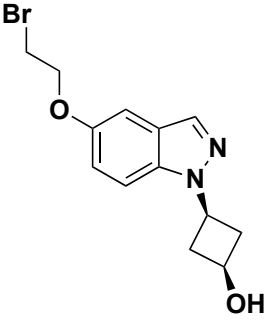


[0767] A una solución de 1-[trans-3-hidroxiciclobutil]-1H-indazol-5-ol (100 mg, 0,490 mmol) en 1,2-dibromoetano (10 mL, 133 mmol) se le añadió Cs_2CO_3 (479 mg, 1,47 mmol). La mezcla se agitó a 100°C durante 15 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 25 g, 0–100% EtOAc:éter de petróleo) para dar *trans*-3-[5-(2-bromoetoxi)-1H-indazol-1-il]ciclobutan-1-ol **(Intermediario A-62)**. MS = 311,2 / 313,2 $[M+H]^+$.

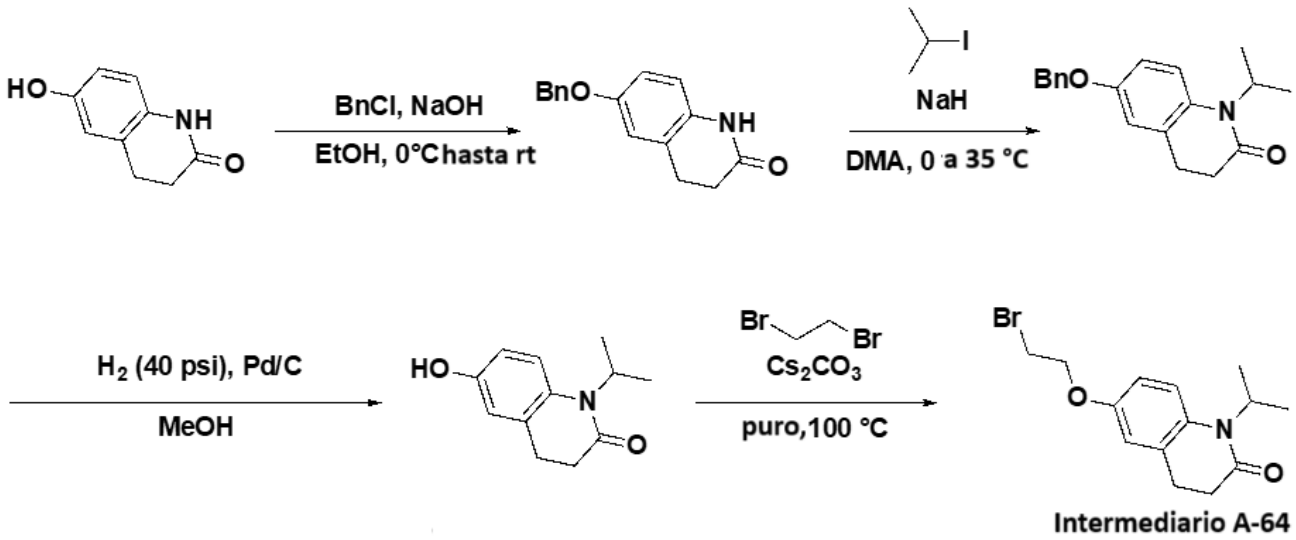
[0768] El siguiente intermediario en la Tabla 10 se preparó según procedimientos similares a los descritos para el **Intermediario A-62**, usando los materiales de partida apropiados.

Procedimiento General para el Intermediario A-63

Tabla 10.

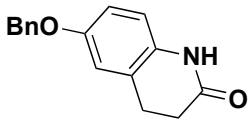
Núm. de intermediario	Estructura	Nombre	Masa exacta $[M+H]^+$
A-63		*cis*-3-[5-(2-bromoetoxi)-1H-indazol-1-il]ciclobutan-1-ol	Calculado 311,0 / 313,0 Encontrado 311,2 / 313,2

Procedimiento General para el Intermediario A-64



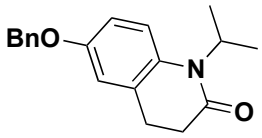
Intermediario A-64

Paso 1: 6-(benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona



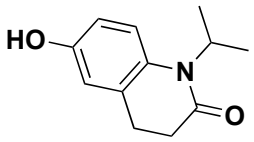
[0769] A una solución a 0 °C de 6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona (1,00 g, 6,13 mmol) en EtOH (10 mL) se le añadió NaOH (490 mg, 12,3 mmol) y cloruro de bencilo (2,12 mL, 18,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h, después se vertió en h_2O (20 mL), y se filtró para dar residuos de filtración. Los residuos de filtración se lavaron con EtOH, se trituraron con MTBE, y luego se secaron al vacío para dar 6-(benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona, que se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. MS = 254,2 $[M+H]^+$.

Paso 2: 6-(benciloxi)-1-(propan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona



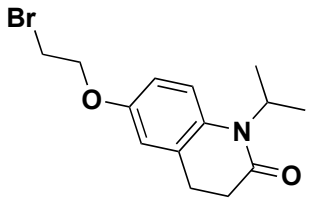
[0770] A una solución a 0 °C de 6-(benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona (1,50 g, 5,92 mmol) en DMA (20 mL) en una atmósfera de N_2 se le añadió NaH (616 mg, 60% en peso en aceite mineral, 15,4 mmol). Después de 30 min, se añadió 2-yodopropano (2,37 mL, 23,7 mmol). La mezcla de reacción se templó a temperatura ambiente, y después se calentó a 35°C y se agitó durante 15,5 h en una atmósfera de N_2. Después de enfriar a 0°C, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 20 g, 0–27% EtOAc:éter de petróleo) para dar 6-(benciloxi)-1-(propan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona. MS = 296,1 $[M+H]^+$.

Paso 3: 6-hidroxi-1-(propan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona



[0771] A una solución de 6-(benciloxi)-1-(propan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona (1,30 g, 4,40 mmol) en MeOH (25 mL) se le añadió Pd/ C (0,30 g, 10 % en peso, 0,28 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 16 h en atmósfera de H_2 (40 psi). Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío para dar 6-hidroxi-1-(propan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. MS = 206,0 $[M+H]^+$.

Paso 4: 6-(2-bromoetoxi)-1-(propan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona

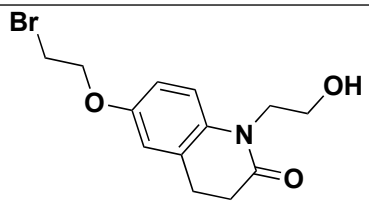


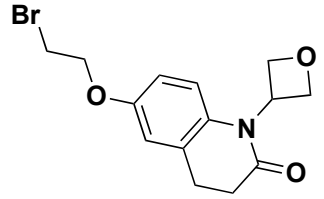
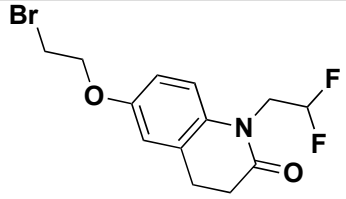
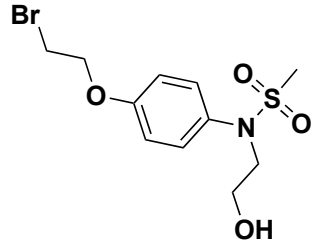
[0772] A una solución de 6-hidroxi-1-(propan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona (810 mg, 3,95 mmol) en 1,2-dibromoetano (12 mL, 159 mmol) se le añadió Cs_2CO_3 (2,57 g, 7,89 mmol). La mezcla se agitó a 100°C durante 15 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 25 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 12 g, 0–20% EtOAc:éter de petróleo) para dar 6-(2-bromoetoxi)-1-(propan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona **(Intermediario A-64**). MS = 312,0 / 314,0 $[M+H]^+$.

[0773] Los siguientes intermediarios en la Tabla 11 se prepararon según procedimientos similares a los descritos para el **Intermediario A-64** usando los materiales de partida apropiados.

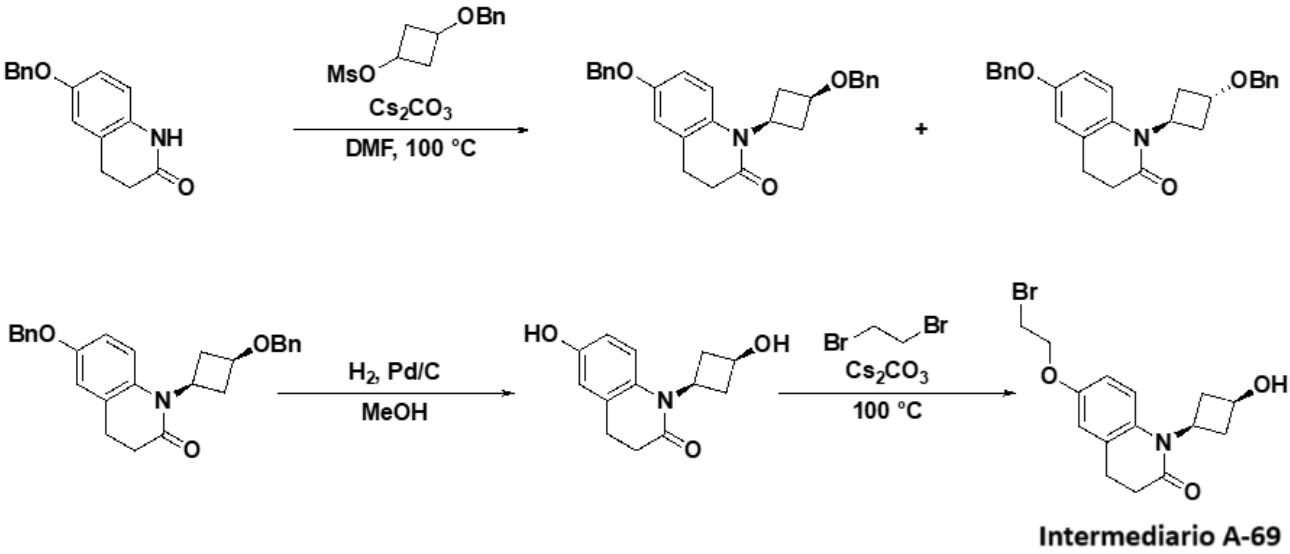
Procedimiento General para los Intermediarios A-65 a A-68

Tabla 11.

Núm. de intermediario	Estructura	Nombre	Masa exacta $[M+H]^+$
A-65		6-(2-bromoetoxi)-1-(2-hidroxietil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona	Calculado 314,0 / 316,0 Encontrado 313,9 / 315,9

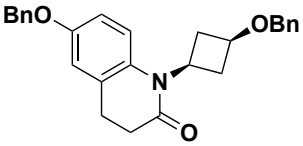
A-66		6-(2-bromoetoxi)-1-(oxetan-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona	Calculado 326,0 / 328,0 Encontrado 326,1 / 328,1
A-67		6-(2-bromoetoxi)-1-(2,2-difluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona	Calculado 334,0 / 336,0 Encontrado 334,1 / 336,1
A-68		*N*-[4-(2-bromoetoxi)fenil]-*N*-(2-hidroxietil)metanosulfonamida	Calculado 338,0 / 340,0 Encontrado 338,1 / 340,1

Procedimiento General para el Intermediario A-69



Intermediario A-69

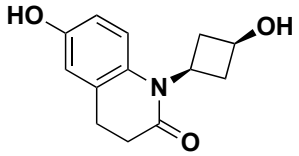
Paso 1: 6-(benciloxi)-1-[(*cis*)-3-(benciloxi)ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona



[0774] A una solución de 6-(benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona (300 mg, 1,18 mmol) en DMF (4 mL) se le añadió Cs_2CO_3 (1,54 g, 4,74 mmol) y metanosulfonato de 3-(benciloxi)ciclobutilo (910 mg, 3,55 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla

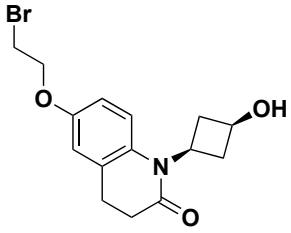
de reacción se vertió en H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se filtraron, se secaron en Na_2SO_4, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 20 g, 0–15% EtOAc:éter de petróleo). El primer isómero de elución, producto minoritario 6-(benciloxi)-1-[(*trans*)-3-(benciloxi)ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,44–7,33 (m, 10H), 6,93 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,92–6,80 (m, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,62–4,56 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,14–4,11 (m, 1H), 2,76–3,73 (m, 2H), 2,53–2,50 (m, 2H), 2,44–2,37 (m, 4H). El segundo isómero de elución, producto mayoritario 6-(benciloxi)-1-[(*cis*)-3-(benciloxi)ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,45–7,39 (m, 4H), 7,33–7,28 (m, 6H), 6,94 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,93–6,77 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,93–3,88 (m, 1H), 3,80–3,77 (m, 1H), 2,88–2,86 (m, 2H), 2,77–2,73 (m, 2H), 2,40–2,37 (m, 2H), 1,95–1,89 (m, 2H).

Paso 2: 6-hidroxi-1-[(*cis*)-3-hidroxiciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona



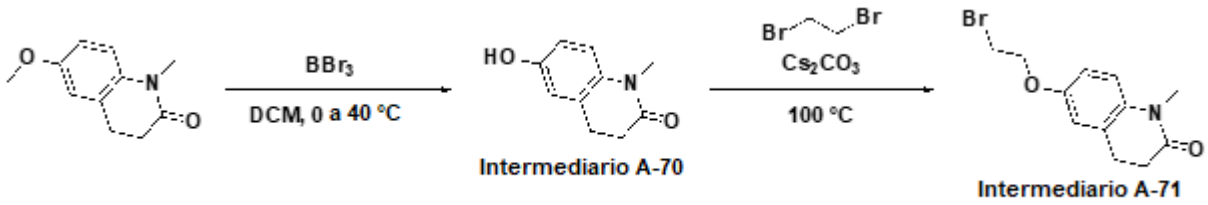
[0775] A una solución de 6-(benciloxi)-1-[(*cis*)-3-(benciloxi)ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona (400 mg, 0,967 mmol) en MeOH (20 mL) en una atmósfera de N_2 se le añadió Pd/C (50 mg, 10% en peso, 0,47 mmol). La mezcla se desgasificó y se purgó con H_2 **(**3x), luego se agitó en una atmósfera de H_2 (50 Psi) a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró al vacío para dar 6-hidroxi-1-[(*cis*)-3-hidroxiciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. MS = 234,3 $[M+H]^+$.

Paso 3: 6-(2-bromoetoxi)-1-[(*cis*)-3-hidroxiciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona

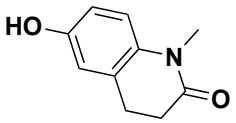


[0776] A una solución de 6-hidroxi-1-[(*cis*)-3-hidroxiciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona (200 mg, 0,857 mmol) en 1,2-dibromoetano (5 mL, 133 mmol) se le añadió Cs_2CO_3 (558 mg, 1,71 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se removieron los sólidos mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Isco 4 g, 0–47% EtOAc:éter de petróleo) para dar 6-(2-bromoetoxi)-1-[(*cis*)-3-hidroxiciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona (**Intermediario A-69**). MS = 340,1 / 342,1 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para los Intermediario A-70 y A-71

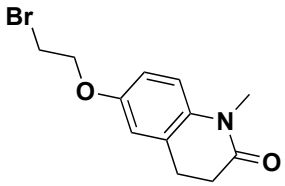


Paso 1: 6-hidroxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona



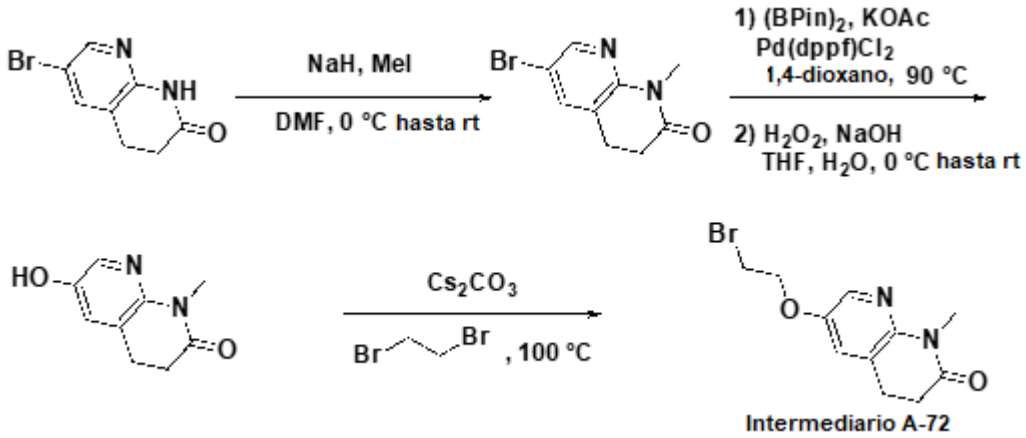
[0777] A una solución a 0 °C de 6-metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona (150 mg, 0,784 mmol) en DCM (5 mL) se le añadió BBr_3 (378 µl, 3,92 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 40 °C durante 4 h. Después de enfriar a 0°C, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (10 mL) y se ajustó a pH = 8 con Na_2CO_3 acuoso saturado. La mezcla bifásica se extrajo con EtOAc (5 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 20 g, 80–100% EtOAc:éter de petróleo) para dar 6-hidroxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona (**Intermediario A-70**). MS = 178,1 $[M+H]^+$.

Paso 2: 6-(2-bromoetoxi)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona

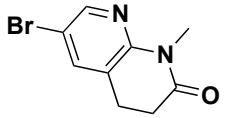


[0778] A una solución de 6-hidroxi-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2-ona (0,300 g, 1,69 mmol) en 1,2-dibromoetano (5,11 mL, 67,7 mmol) se le añadió Cs_2CO_3 (1,10 g, 3,39 mmol). La mezcla se agitó a 100°C durante 4 h. Después de enfriar a 0°C, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (20 mL) y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 4 g, 0–25% EtOAc:éter de petróleo) para dar 6-(2-bromoetoxi)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona (**Intermediario A-71**). MS = 284,0 / 286,1 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario A-72

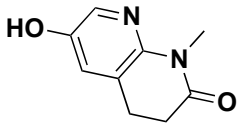


Paso 1: 6-bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona



[0779] A una solución a 0 °C de 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona (739 mg, 3,26 mmol) en DMF (11 mL) se le añadió NaH (156 mg, 60% en peso, 3,91 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h y luego se añadió MeI (693 mg, 4,88 mmol). La mezcla de reacción se templó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción después se inactivó con H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage de 25 g, 0–100% EtOAc:Hexanos) para dar 6-bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,31 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 2,3, 1,1 Hz, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,91 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,72 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H).

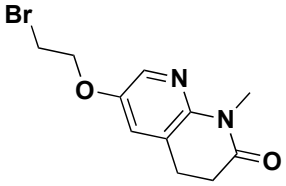
Paso 2: 6-hidroxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona



[0780] Una solución de 6-bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona (450 mg, 1,87 mmol), acetato de potasio (366 mg, 3,73 mmol), bis(pinacolato)diboro (569 mg, 2,24 mmol) en 1,4-dioxano (9,3 mL) se roció con nitrógeno durante 10 min. Luego se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (68 mg, 0,093 mmol), y la reacción se calentó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de Celite, y se lavó con EtOAc (30 mL). El filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en fase normal (cartucho Biotage 25 g, 10% EtOAc:hexanos). El residuo resultante se disolvió en THF (25 mL) y H_2O (10 mL), y se añadió NaOH acuoso 1 M (5 mL). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota H_2O_2 en H_2O (423 mg, 30 % en peso, 3,7 mmol) durante 3 min. La mezcla de reacción se dejó templar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla se ajustó a pH = 5 con 1,0 M HCl acuoso. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se

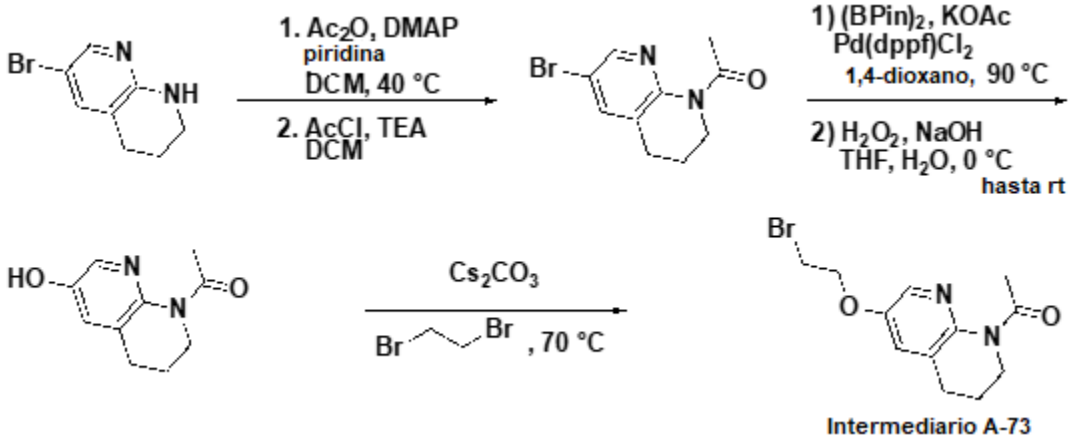
lavaron con salmuera (30 mL) y se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 25 g, 10% MeOH:DCM) para dar 6-hidroxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9,57 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,81 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,62–2,36 (m, 2H). MS = 179,1 $[M+H]^+$.

Paso 3: 6-(2-bromoetoxi)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona

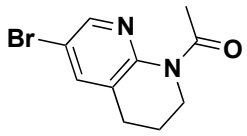


[0781] A una solución de 6-hidroxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona (221 mg, 1,24 mmol) en 1,2-dibromoetano (4,1 mL, 53 mmol) se le añadió Cs_2CO_3 (1,2 g, 3,7 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 6 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (10 mL). La mezcla de reacción se filtró en Celite y se lavó con EtOAc (30 mL). Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar 6-(2-bromoetoxi)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona (**Intermediario A-72**) que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7,94 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,33 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,65 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,88 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,69 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H).

Procedimiento General para el Intermediario A-73



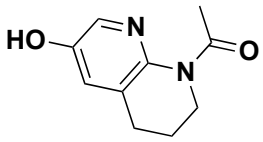
Paso 1: 1-(6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-1-il)etan-1-ona



[0782] A una solución de 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (500 mg, 2,35 mmol) en DCM (12 mL) se le añadió piridina (757 µl, 9,39 mmol), anhídrido acético (660 µl, 7,05 mmol) y DMAP (5,0 mg, 0,041 mmol). La mezcla se calentó a 40 °C y se agitó durante 16 h, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La

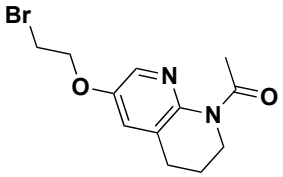
mezcla de reacción después se inactivó con H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 25 g, 0–100% EtOAc:hexanos) para dar una mezcla de 1-(6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-1-il)etan-1-ona y 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina sin reaccionar. La mezcla se redisolvió en DCM (11,7 mL) y se añadió TEA (326 µl, 2,35 mmol) seguido de cloruro de acetilo (167 µl, 2,35 mmol). Después de agitar durante 16 h, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 25 g, 0–100% EtOAc:hexanos) para dar 1-(6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-1-il)etan-1-ona.

Paso 2: 1-(6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-1-il)etan-1-ona



[0783] Una solución de 1-(6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-1-il)etan-1-ona (435 mg, 1,71 mmol), acetato de potasio (335 mg, 3,41 mmol), bis(pinacolato)diboro (520 mg, 2,05 mmol) en 1,4-dioxano (8,5 mL) se roció con N_2 durante 10 min. Se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (62 mg, 0,085 mmol), y la reacción se calentó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc (30 mL), después se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 25 g, 10% EtOAc:hexanos). El residuo resultante se disolvió en THF (25 mL) y H_2O (10 mL), y se añadió NaOH acuoso 1,0 M (5 mL). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota H_2O_2 en H_2O (387 mg, 30 % en peso, 3,4 mmol) durante 3 min. La mezcla de reacción se dejó templar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla se ajustó a pH = 5 con 1,0 M HCl acuoso. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en fase normal (cartucho Biotage 25 g, 10% MeOH:DCM) para dar 1-(6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-1-il)etan-1-ona. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 11/12 H): δ 7,92 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,89 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,75 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,00–1,85 (m, 2H). MS = 193,1 $[M+H]^+$.

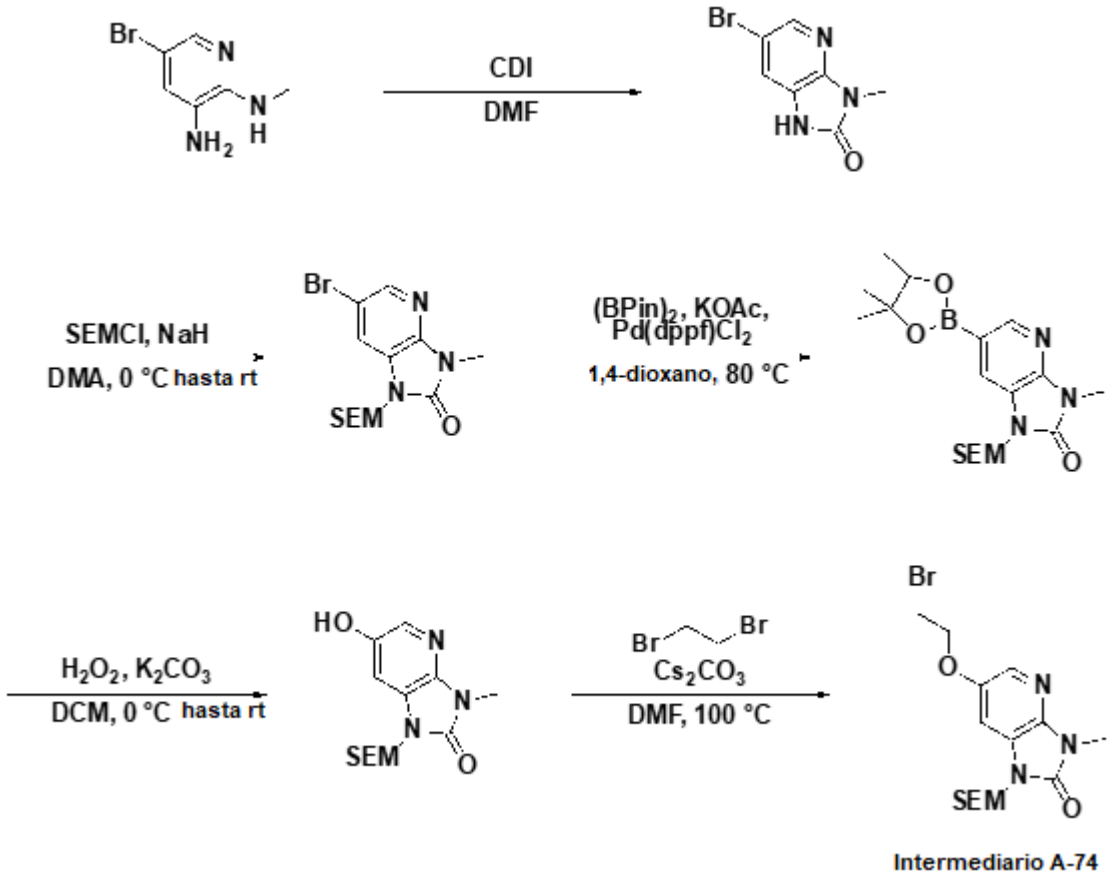
Paso 3: 1-[6-(2-bromoetoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-1-il]etan-1-ona



[0784] A una solución de 1-(6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-1-il)etan-1-ona (124 mg, 0,645

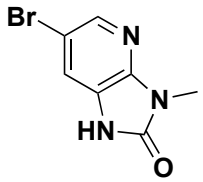
mmol) en 1,2-dibromoetano (2,1 mL, 27,8 mmol) se le añadió Cs_2CO_3 (631 mg, 1,94 mmol), y la reacción se agitó a 70 °C durante 6 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (10 mL). La mezcla de reacción se filtró en Celite y se lavó con EtOAc (30 mL). Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar 1-[6-(2-bromoetoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-1-il]etan-1-ona (**Intermediario A-73**) que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7,96 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 4,35 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,90 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,67 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,78 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,98–1,93 (m, 2H).

Procedimiento General para el Intermediario A-74



Intermediario A-74

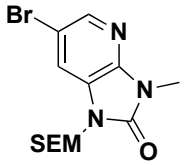
Paso 1: 6-bromo-3-metil-1H,2H,3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona



[0785] A una solución de 5-bromo-*N*2-metilpiridin-2,3-diamina (1,00 g, 4,95 mmol) en DMF (15 mL) se le añadió CDI (3,21 g, 19,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 20 g, 0–

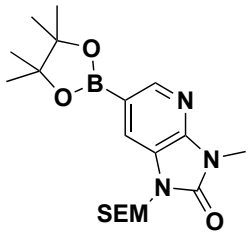
100% EtOAc:Hexanos) para dar 6-bromo-3-metil-1H,2H,3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona. MS = 228,1 / 230,1 $[M+H]^+$.

Paso 2: 6-bromo-3-metil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H,2H,3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona



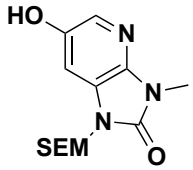
[0786] A una solución a 0 °C de 6-bromo-3-metil-1H,2H,3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (500 mg, 2,19 mmol) en DMA (8 mL) se le añadió NaH (263 mg, 60 % en peso en aceite mineral, 6,58 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min y luego se añadió gota a gota cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (0,582 mL, 3,29 mmol). La mezcla se dejó templar hasta temperatura ambiente y se agitó durante otras 4,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y después se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (5 mL), se diluyó con H_2O (5 mL), y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 10 g, 0–100% EtOAc:Hexanos) para dar 6-bromo-3-metil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H,2H,3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona. MS = 358,1 / 360,1 $[M+H]^+$.

Paso 3: 3-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H,2H,3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona



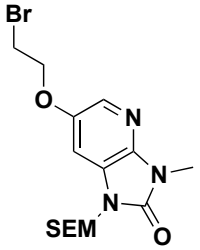
[0787] Una mezcla de 6-bromo-3-metil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H,2H,3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (1,80 g, 5,02 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,53 g, 6,03 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$(368 mg, 0,502 mmol) y KOAc (986 mg, 10,1 mmol) en 1,4-dioxano (25 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 (3x). La mezcla se calentó a 80 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 20 g, 0–100% EtOAc:éter de petróleo) para dar 3-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H,2H,3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona. MS = 406,3 $[M+H]^+$.

Paso 4: 6-hidroxi-3-metil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H,2H,3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona



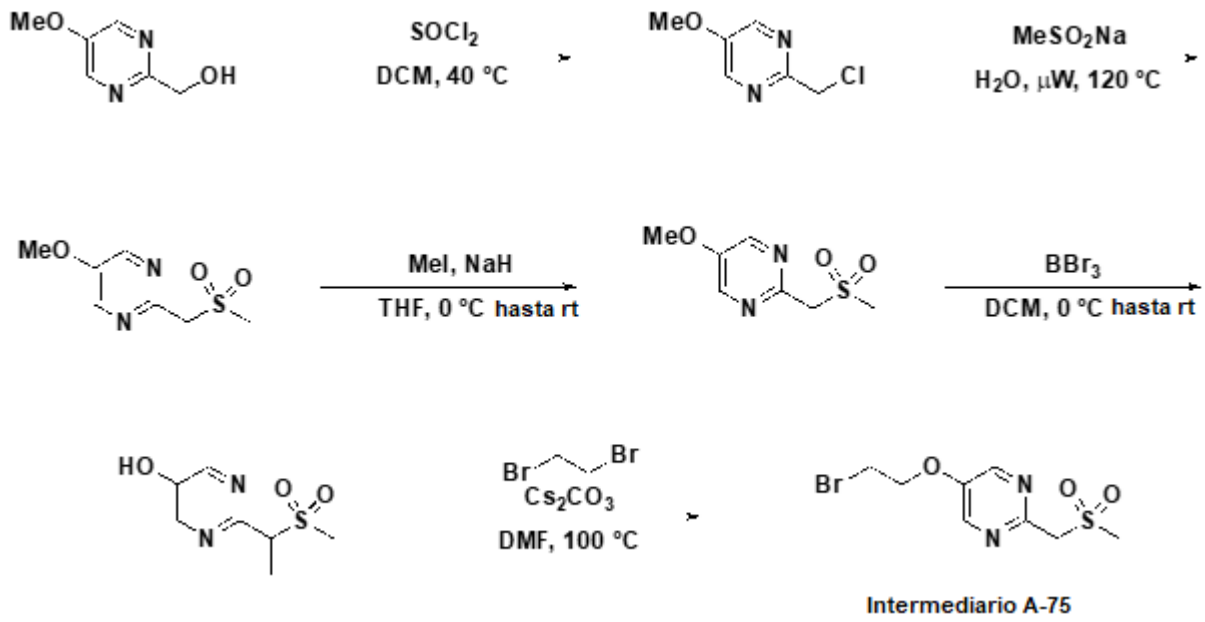
[0788] A una mezcla a 0 °C de 3-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H,2H,3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (2,00 g, 4,93 mmol) en DCM (30 mL) se le añadió H_2O_2 en H_2O (1,19 mL, 30 % en peso, 12,3 mmol) y K_2CO_3 (1,36 g, 9,87 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con Na_2SO_3 (40 mL), y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na_2SO_3 acuoso saturado (40 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 20 g, 0–100% EtOAc:éter de petróleo) para dar 6-hidroxi-3-metil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H,2H,3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona. MS = 296,2 $[M+H]^+$.

Paso 5: 6-(2-bromoetoxi)-3-metil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H,2H,3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona



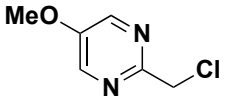
[0789] A una mezcla de 6-hidroxi-3-metil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H,2H,3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (600 mg, 2,03 mmol) y 1,2-dibromoetano (1,53 mL, 20,3 mmol) en DMF (5 mL) se le añadió Cs_2CO_3 (1,32 g, 4,06 mmol). La mezcla se agitó a 100°C durante 10 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 10 g, 0–100% EtOAc:éter de petróleo) para dar 6-(2-bromoetoxi)-3-metil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H,2H,3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (**Intermediario A-74**). MS = 402,2 / 404,1 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario A-75



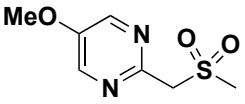
Intermediario A-75

Paso 1: 2-(clorometil)-5-metoxipirimidina



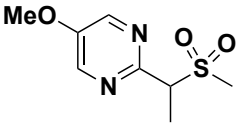
[0790] A una solución de (5-metoxipirimidin-2-il)metanol (4,00 g, 28,5 mmol) en DCM (143 mL) en una atmósfera de N_2 se le añadió cloruro de tionilo (6,21 mL, 64,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se inactivó con H_2O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar 2-(clorometil)-5-metoxipirimidina, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 2: -(Metanosulfonilmetil)-5-metoxipirimidina



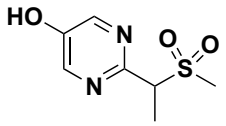
[0791] A un vial para microondas equipado con una barra agitadora se le añadió 2-(clorometil)-5-metoxipirimidina (1,00 g, 6,31 mmol) y metanosulfinato de sodio (0,837 g, 8,20 mmol) seguido de H_2O (12,6 mL). El vial se selló y se calentó a 120 °C en un microondas a 40 psi durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, el sólido resultante se aisló mediante filtración y se secó al vacío para dar 2-(metanosulfonilmetil)-5-metoxipirimidina, que se usó en el paso posterior sin purificación adicional. MS = 203,0 $[M+H]^+$.

Paso 3: 2-(1-metanosulfoniletil)-5-metoxipirimidina



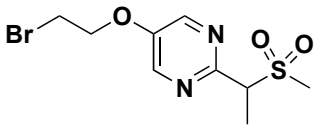
[0792] A una solución de 2-(metanosulfonilmetil)-5-metoxipirimidina (1,25 g, 6,18 mmol) en DMF (29,4 mL) a 0 °C se le añadió NaH (0,494 g, 60 % en peso en aceite mineral, 12,4 mmol). La mezcla de reacción se dejó templar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 10 min. Se añadió MeI (0,366 mL, 5,87 mmol), y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se combinaron y se lavaron con solución de LiCl acuoso al 5% (100 mL), se secaron en Na_2SO_4, y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (0–100% EtOAc en hexanos) proporcionó 2-(1-metanosulfoniletil)-5-metoxipirimidina. MS = 217,12 $[M+H]^+$.

Paso 4: 2-(1-metanosulfoniletil)pirimidin-5-ol



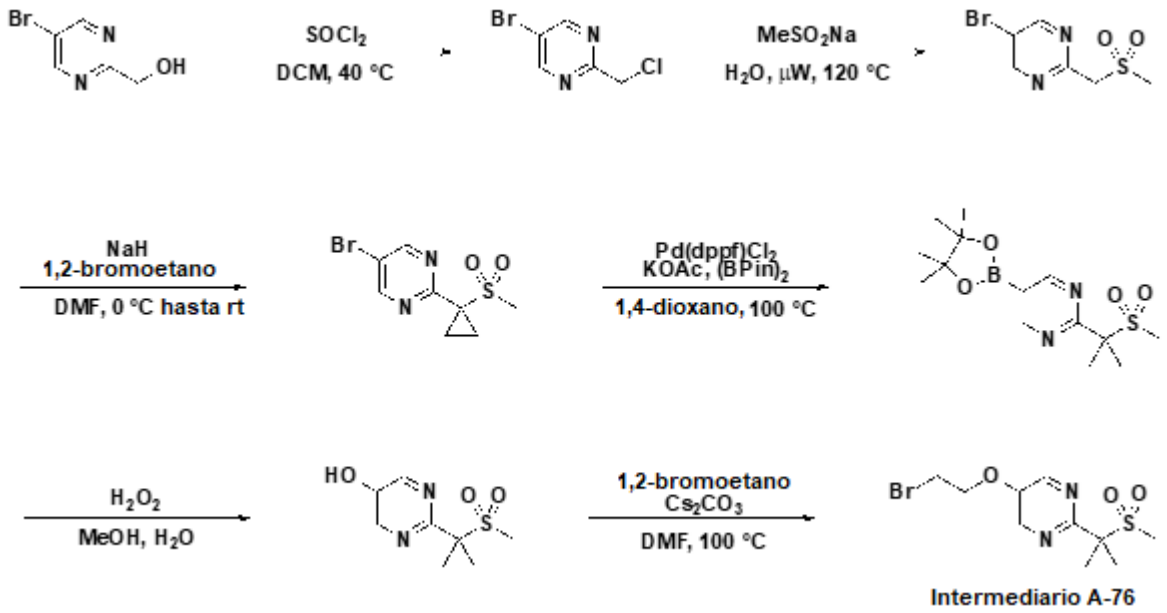
[0793] A una solución de 2-(1-metanosulfoniletil)-5-metoxipirimidina (500 mg, 2,31 mmol) en DCM (11,6 mL) a 0 °C se le añadió una solución de BBr_3 1,0 M en DCM (11,6 mL, 11,6 mmol). La mezcla se dejó templar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, luego se volvió a disolver en DCM y se concentró al vacío (2x). El residuo se inactivó con MeOH (30 mL) y luego se concentró al vacío para proporcionar 5-(2-bromoetoxi)-2-(1-metanosulfoniletil)pirimidina, que se usó en el paso posterior sin purificación adicional. MS = 202,95 $[M+H]^+$.

Paso 5: 5-(2-bromoetoxi)-2-(1-metanosulfoniletil)pirimidina



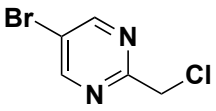
[0794] A una solución de 2-(1-metanosulfoniletil)pirimidin-5-ol (500 mg, 2,47 mmol) en 1,2-dibromoetano (8,24 mL, 93,9 mmol) y DMF (0,5 mL) se le añadió Cs_2CO_3 (2,42 g, 7,42 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 6 h, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción después se diluyó con 20 mL de EtOAc, se filtró a través de Celite y se concentró al vacío para proporcionar 5-(2-bromoetoxi)-2-(1-metanosulfoniletil)pirimidina bruto (**Intermediario A-75**), que se usó en el paso posterior sin purificación adicional. MS = 309,0 / 311,0 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario A-76



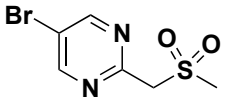
Intermediario A-76

Paso 1: 5-bromo-2-(clorometil)pirimidina



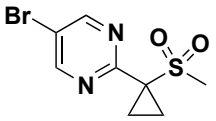
[0795] A una solución de (5-bromopirimidin-2-il)metanol (5,00 g, 26,5 mmol) en DCM (132 mL) en una atmósfera de N_2 se le añadió cloruro de tionilo (5,76 mL, 79,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con H_2O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y después se concentraron al vacío para dar 5-bromo-2-(clorometil)pirimidina, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS = 207,0 / 209,0 $[M+H]^+$.

Paso 2: 5-bromo-2-(metanosulfonilmetil)pirimidina



[0796] A un vial para microondas equipado con una barra agitadora se le añadió 5-bromo-2-(clorometil)pirimidina (2,00 g, 9,64 mmol), metanosulfinato de sodio (1,28 g, 12,5 mmol), y luego H_2O (19 mL). El vial se selló y se calentó a 120 °C en un microondas a 40 psi durante 30 min. La mezcla de reacción después se enfrió a 0 °C y el sólido resultante se aisló mediante filtración y se secó al vacío para dar 2-(metanosulfonilmetil)-5-metoxipirimidina, que se usó en el paso posterior sin purificación adicional. MS = 251,0 / 253,0 $[M+H]^+$.

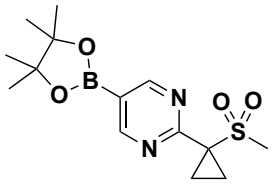
Paso 3: 5-bromo-2-(1-metanosulfonilciclopropil)pirimidina



[0797] A una solución de 5-bromo-2-(metanosulfonilmetil)pirimidina (250 mg, 1,00 mmol) en DMF (5,0

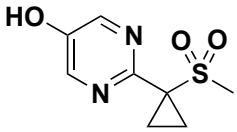
mL) a 0 °C se le añadió NaH (0,119 g, 60 % en peso en aceite mineral, 2,99 mmol). La mezcla de reacción se dejó templar hasta temperatura ambiente durante 10 min, y después se añadió 1,2-dibromoetano (0,561 g, 2,99 mmol). La mezcla se dejó agitar durante 1 h, después se diluyó con H_2O (20 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de LiCl acuoso al 5% (50 mL), se secaron en Na_2SO_4, y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (0–100% EtOAc:hexanos) dio 5-bromo-2-(1-metanosulfonilciclopropil)pirimidina. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,74 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,03–1,98 (m, 2H), 1,79–1,75 (m, 2H). MS = 277,0 / 279,0 $[M+H]^+$.

Paso 4: 2-(1-metanosulfonilciclopropil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina



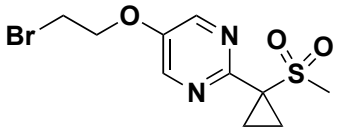
[0798] A un vial equipado con una barra agitadora se le añadió 5-bromo-2-(1-metanosulfonilciclopropil)pirimidina (500 mg, 1,80 mmol), bis(pinacolato)diboro (687 mg, 2,71 mmol), acetato de potasio (619 mg, 6,31 mmol), dicloruro de paladio de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (66 mg, 0,09 mmol) y 1,4-dioxano seco (9,0 mL). El vial se selló y se evacuó hasta que se observó desprendimiento de gas de la solución. Luego se llenó el vial con N_2 y se evacuó. Este proceso se repitió tres veces, y luego el vial sellado se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después se diluyó con EtOAc (20 mL). La mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 2-(1-metanosulfonilciclopropil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina, que se usó en el paso posterior sin purificación adicional.

Paso 5: 2-(1-metanosulfonilciclopropil)pirimidin-5-ol



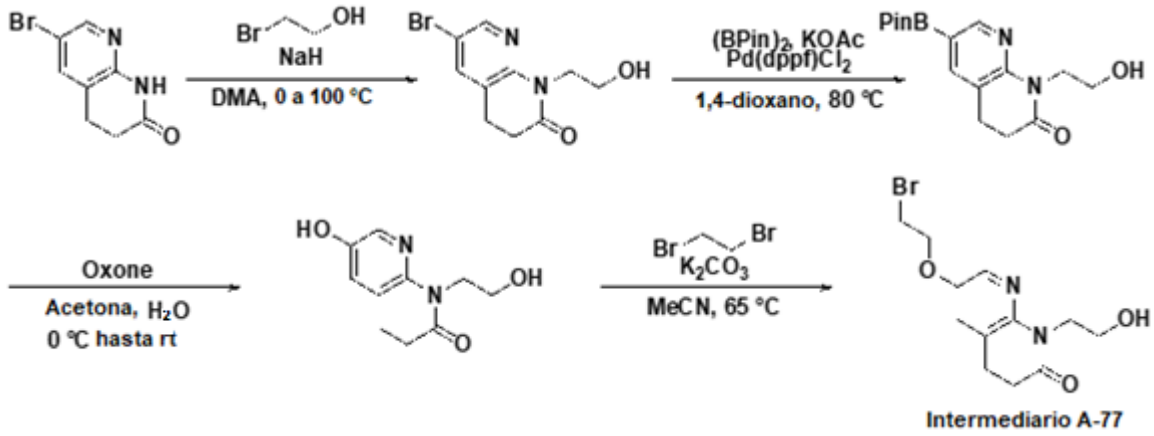
[0799] A un vial que contiene una solución de 2-(1-metanosulfonilciclopropil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (300 mg, 0,93 mmol) en MeOH (3,1 mL) se le añadió gota a gota peróxido de hidrógeno al 30% en H_2O (0,284 mL, 2,78 mmol). La mezcla se dejó agitar durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con MeOH, y se concentró al vacío. La mezcla resultante se diluyó con MeOH y se concentró para dar 2-(1-metanosulfonilciclopropil)pirimidin-5-ol, que se usó en el paso posterior sin purificación adicional. MS = 215,04 $[M+H]^+$.

Paso 6: 5-(2-bromoetoxi)-2-(1-metanosulfonilciclopropil)pirimidina

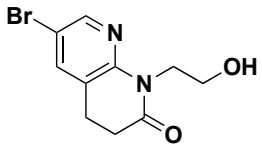


[0800] Se cargó un vial con 2-(1-metanosulfonilciclopropil)pirimidin-5-ol (200 mg, 0,934 mmol) y se disolvió en 1,2-dibromoetano (3,1 mL, 41 mmol) y DMF (0,5 mL). Se añadió Cs_2CO_3 (0,912 g, 2,801 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 6 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción después se filtró a través de Celite y se concentró al vacío para proporcionar 5-(2-bromoetoxi)-2-(1-metanosulfonilciclopropil)pirimidina (**Intermediario A-76**), que se llevó al paso posterior sin purificación adicional. MS = 321,1 / 323,1 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario A-77

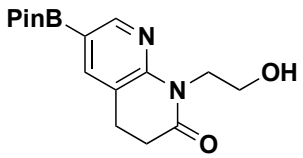


Paso 1: 6-bromo-1-(2-hidroxietil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona



[0801] A una solución a 0 °C de 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona (4,00 g, 17,6 mmol) en DMA (80 mL) en una atmósfera de N_2 se le añadió NaH (3,52 g, 60% en peso en aceite mineral, 88,1 mmol). Después de agitar durante 15 min, se añadió gota a gota 2-bromoetanol (22,0 g, 176 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con H_2O (40 mL), y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 40 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 40 g, 0–45% EtOAc:éter de petróleo) para dar 6-bromo-1-(2-hidroxietil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona. MS = 271,0 / 273,0 $[M+H]^+$.

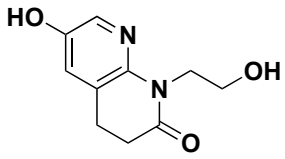
Paso 2: 1-(2-hidroxietil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona



[0802] A una mezcla de 6-bromo-1-(2-hidroxietil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona (2,00 g, 7,38 mmol) y bis(pinacolato)diboro (2,25 g, 8,85 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) se le añadió KOAc (1,45 g, 14,8

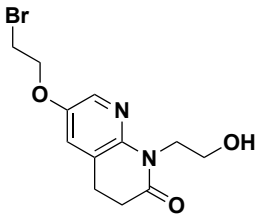
mmol). La mezcla se desgasificó y se purgó con N_2 (3x). Se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (540 mg, 0,738 mmol), luego la mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 16 h en una atmósfera de N_2. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 20 g, 0–30% EtOAc:éter de petróleo) para dar 1-(2-hidroxietil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona. MS = 319,2,0 $[M+H]^+$.

Paso 3: 6-hidroxi-1-(2-hidroxietil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona



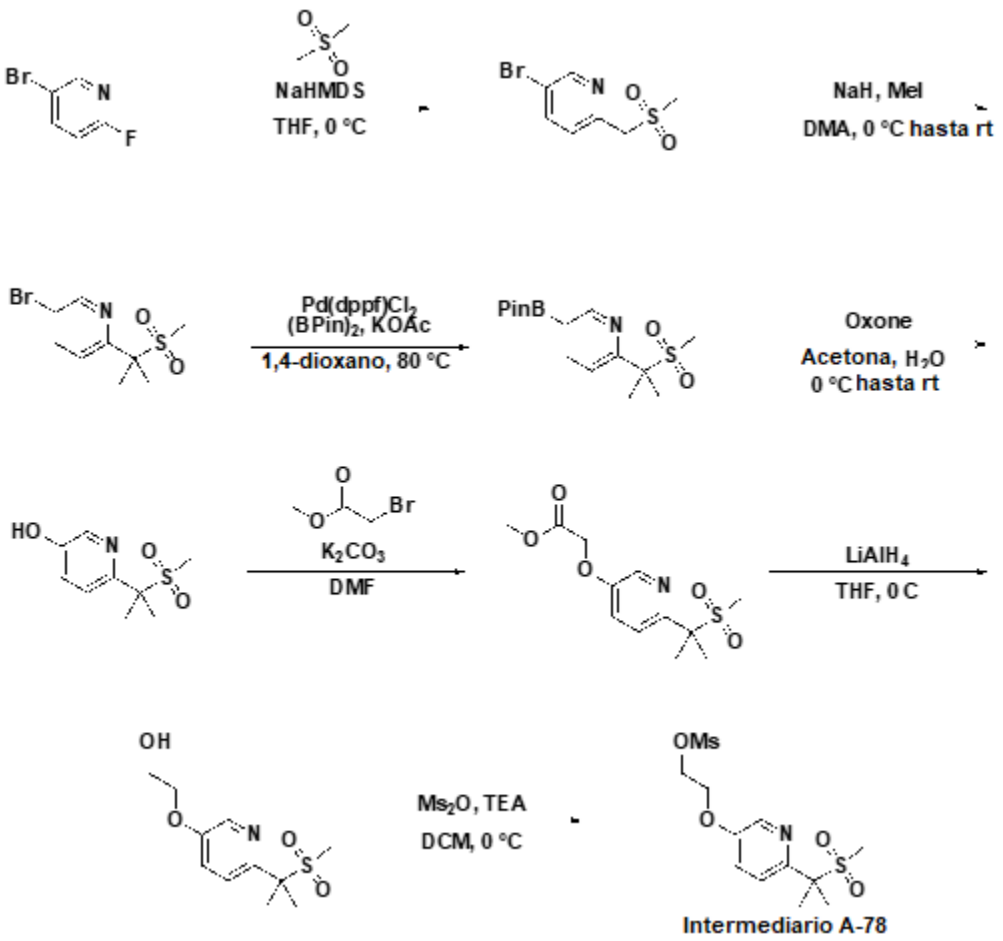
[0803] A una solución a 0 °C de 1-(2-hidroxietil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona (1,60 g, 5,03 mmol) en acetona (10 mL) y H_2O (10 mL) se le añadió Oxone (3,71 g, 6,03 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con Na_2SO_3 (40 mL), y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na_2SO_3 acuoso saturado (50 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar 6-hidroxi-1-(2-hidroxietil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS = 209,1 $[M+H]^+$.

Paso 4: 6-(2-bromoetoxi)-1-(2-hidroxietil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona

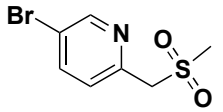


[0804] Una mezcla de 6-hidroxi-1-(2-hidroxietil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona (200 mg, 0,961 mmol), 1,2-dibromoetano (1,45 mL, 19,2 mmol) y K_2CO_3 (664 mg, 4,80 mmol) en MeCN (3 mL) se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 20 g, 0–30% EtOAc:éter de petróleo) para dar 6-(2-bromoetoxi)-1-(2-hidroxietil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona (**Intermediario A-77**). MS = 315,1 / 317,1 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario A-78

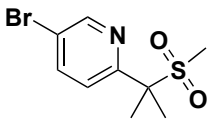


Paso 1: 5-bromo-2-(metanosulfonilmetil)piridina



[0805] A una solución a 0 °C de DMSO (11,5 mL, 142 mmol) en THF (100 mL) en una atmósfera de N_2 se le añadió NaHMDS 1,0 M en THF (142 mL, 142 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, después se añadió gota a gota una solución de 5-bromo-2-fluoropiridina (2,92 mL, 28,4 mmol) en THF (50 mL), y la mezcla se agitó durante 1 h más. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (40 mL) y después se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. La purificación por HPLC preparativa de fase inversa (columna Agela C_{18}, MeCN al 20–50 % en agua con modificador NH_4OH al 0,1 %) proporcionó 5-bromo-2-(metanosulfonilmetil)piridina. MS = 250,0 / 252,0 $[M+H]^+$.

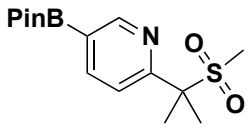
Paso 2: 5-bromo-2-(2-metanosulfonilpropan-2-il)piridina



[0806] A una solución a 0°C de 5-bromo-2-(metanosulfonilmetil)piridina (3,00 g, 12,0 mmol) en DMA (30

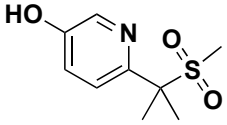
mL) en atmósfera de N_2 se le añadió NaH (1,06 g, 60 % en peso en aceite mineral, 26,4 mmol) en porciones. Después de agitar a 0°C durante 1 h, se añadió gota a gota una solución de MeI (2,24 mL, 36,0 mmol, 2,24 mL) en DMA (30 mL). La mezcla se dejó templar hasta temperatura ambiente y se agitó durante otras 12 h. La mezcla se enfrió a 0 °C, se inactivó con H_2O (40 mL), y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 40 g, 0–40% EtOAc:éter de petróleo) para dar 5-bromo-2-(2-metanosulfonilpropan-2-il)piridina. MS = 278,1 / 280,1 $[M+H]^+$.

Paso 3: 2-(2-metanosulfonilpropan-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina



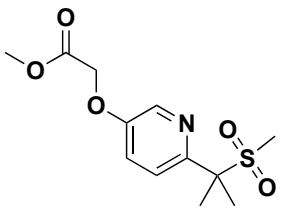
[0807] A una mezcla de 5-bromo-2-(2-metanosulfonilpropan-2-il)piridina (2,40 g, 8,63 mmol), bis(pinacolato)diboro (3,29 g, 12,9 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se le añadió KOAc (1,69 g, 17,3 mmol). La mezcla se desgasificó y se purgó con N_2 (3x), y luego se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (316 mg, 0,431 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 12 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con H_2O (40 mL), y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 40 g, 0–40% EtOAc:éter de petróleo) para dar 2-(2-metanosulfonilpropan-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina. MS = 326,2 $[M+H]^+$.

Paso 4: 6-(2-metanosulfonilpropan-2-il)piridin-3-ol



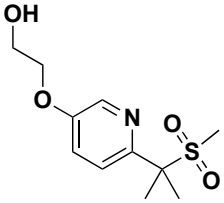
[0808] A una solución a 0 °C de 2-(2-metanosulfonilpropan-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (900 mg, 2,77 mmol) en acetona (10 mL) y H_2O (10 mL) se le añadió Oxone (3,40 g, 5,53 mmol). La mezcla se dejó templar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con Na_2SO_3 saturado acuoso (50 mL), después se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 40 g, 0–40% EtOAc:éter de petróleo) para dar 6-(2-metanosulfonilpropan-2-il)piridin-3-ol. MS = 216,1 $[M+H]^+$.

Paso 5: 2-{[6-(2-metanosulfonilpropan-2-il)piridin-3-il]oxi}acetato de metilo



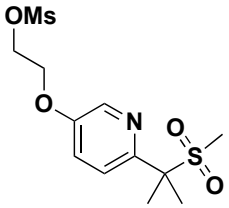
[0809] A una solución de 6-(2-metanosulfonilpropan-2-il)piridin-3-ol (300 mg, 1,39 mmol) en DMF (6 mL) se le añadió K_2CO_3 (385 mg, 2,79 mmol) y 2-bromoacetato de metilo (255 mg, 1,67 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con H_2O (20 mL) y después se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 40 g, 0–40% EtOAc:éter de petróleo) para dar 2-{[6-(2-metanosulfonilpropan-2-il)piridin-3-il]oxi}acetato de metilo. MS = 288,1 $[M+H]^+$.

Paso 6: 2-{[6-(2-metanosulfonilpropan-2-il)piridin-3-il]oxi}etan-1-ol



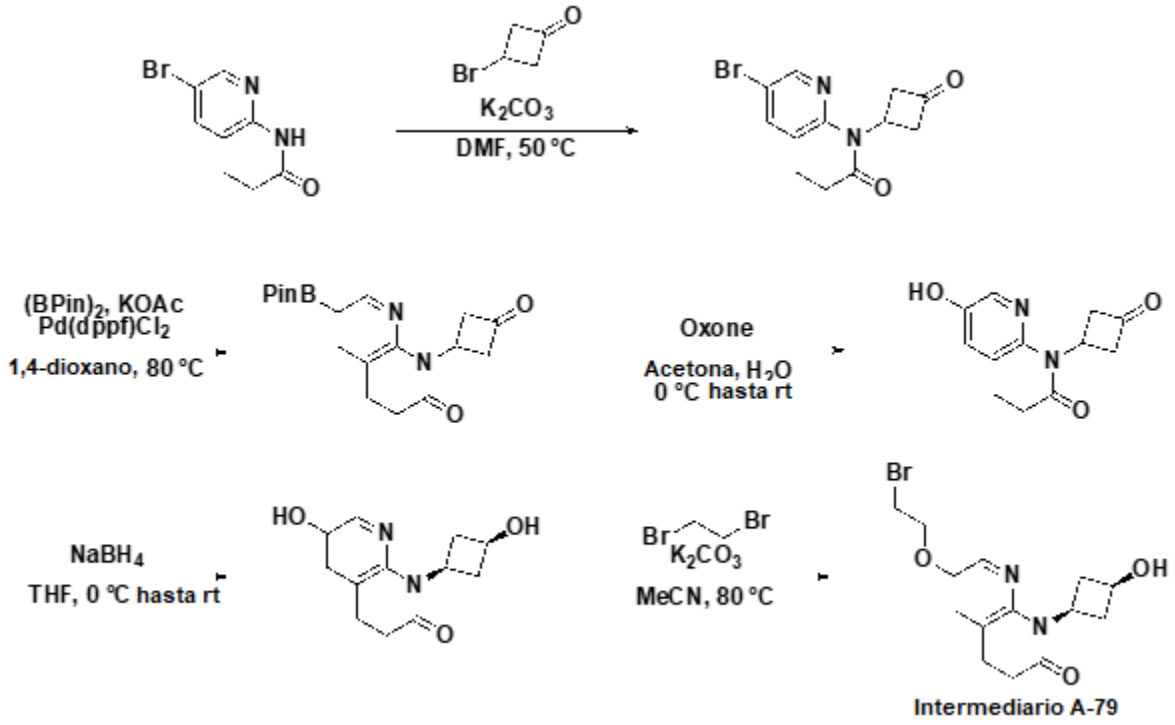
[0810] A una solución a 0 °C de 2-{[6-(2-metanosulfonilpropan-2-il)piridin-3-il]oxi}acetato de metilo (400 mg, 1,39 mmol) en THF (8 mL) en una atmósfera de N_2 se le añadió $LiAlH_4$ (79,3 mg, 2,09 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla se inactivó con H_2O (20 mL) y después se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar 2-{[6-(2-metanosulfonilpropan-2-il)piridin-3-il]oxi}acetato de metilo, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS = 260,1 $[M+H]^+$.

Paso 7: metanosulfonato de 2-{[6-(2-metanosulfonilpropan-2-il)piridin-3-il]oxi}etilo

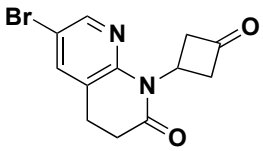


[0811] A una solución a 0 °C de 2-{[6-(2-metanosulfonilpropan-2-il)piridin-3-il]oxi}acetato de metilo (361 mg, 1,39 mmol) en DCM (5 mL) se le añadió anhídrido metanosulfónico (364 mg, 2,09 mmol) y TEA (388 µl, 2,78 mmol). La mezcla se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla se inactivó con H_2O (10 mL) y después se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar metanosulfonato de 2-{[6-(2-metanosulfonilpropan-2-il)piridin-3-il]oxi}etilo, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional (**Intermediario A-78**). MS = 338,1 $[M+H]^+$

Procedimiento General para el Intermediario A-79

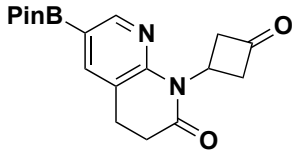


Paso 1: 6-bromo-1-(3-oxociclobutil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona



[0812] A una solución de 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona (250 mg, 1,10 mmol) en DMF (5 mL) en una atmósfera de N_2 se le añadió K_2CO_3 (380 mg, 2,75 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h, y luego se añadió a la mezcla de reacción una solución de 3-bromociclobutanona (197 mg, 1,32 mmol) en DMF (5 mL). La mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h adicional. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 12 g, 0–50% EtOAc:éter de petróleo) para dar 6-bromo-1-(3-oxociclobutil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona. MS = 295,1 / 297,1 $[M+H]^+$.

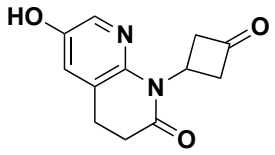
Paso 2: 1-(3-oxociclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona



[0813] Una mezcla de 6-bromo-1-(3-oxociclobutil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona (1,20 g, 4,07 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,24 g, 4,88 mmol), KOAc (798 mg, 8,13 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (149 mg, 0,203 mmol) en 1,4-dioxano (60 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 (3x). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12

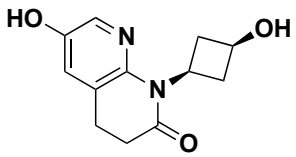
h en atmósfera de N_2. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, los sólidos se removieron mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 1-(3-oxociclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS = 343,2 $[M+H]^+$.

Paso 3: 6-hidroxi-1-(3-oxociclobutil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona



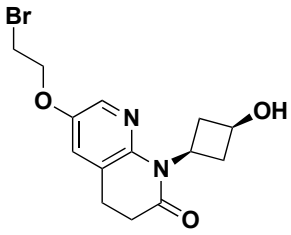
[0814] A una solución a 0 °C de 1-(3-oxociclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona (1,00 g, 2,92 mmol) en acetona (30 mL) y H_2O (30 mL) se le añadió Oxone (3,59 g, 5,84 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se inactivó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 12 g, 0–100% EtOAc:éter de petróleo) para dar 6-hidroxi-1-(3-oxociclobutil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona. MS = 233,2 $[M+H]^+$.

Paso 4: 6-hidroxi-1-[(*cis*)-3-hidroxiciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona



[0815] A una solución a 0 °C de 6-hidroxi-1-(3-oxociclobutil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona (500 mg, 2,15 mmol) en THF (15 mL) en atmósfera de N_2 se le añadió NaBH4 (163 mg, 4,31 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y luego se inactivó con solución de $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 12 g, 0–50% EtOAc:éter de petróleo) para dar 6-hidroxi-1-[(*cis*)-3-hidroxiciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona. MS = 235,2 $[M+H]^+$.

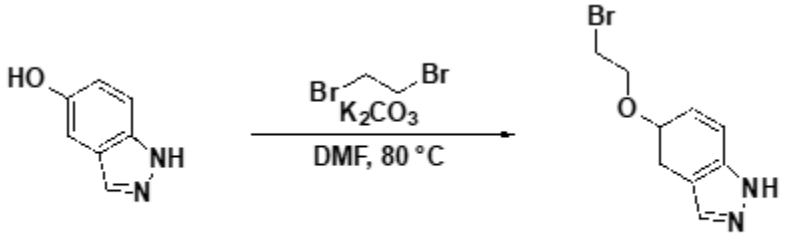
Paso 5: 6-(2-bromoetoxi)-1-[(*cis*)-3-hidroxiciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona



[0816] A una solución de 6-hidroxi-1-[(*cis*)-3-hidroxiciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona (300 mg, 1,28 mmol) en MeCN (4 mL) se le añadió K_2CO_3 (531 mg, 3,84 mmol) y 1,2-dibromoetano (3,86 mL,

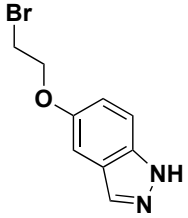
51,23 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 12 g, 0–50% EtOAc:éter de petróleo) para dar 6-(2-bromoetoxi)-1-[(*cis*)-3-hidroxiciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona (**Intermediario A-79**). MS = 341,1 / 343,1 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario A-80



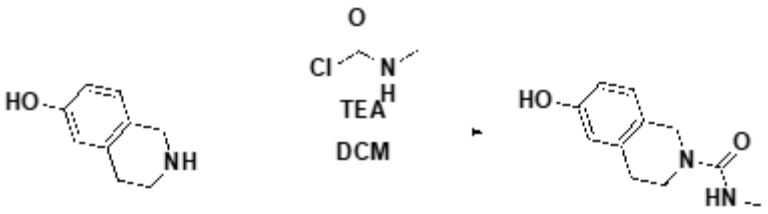
Intermediario A-80

Paso 1: 5-(2-bromoetoxi)-1H-indazol



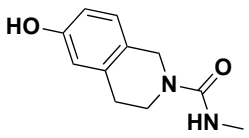
[0817] Una solución de 1H-indazol-5-ol (1,00 g, 7,46 mmol), 1,2-dibromoethane (11,3 mL, 149 mmol), y K_2CO_3 (1,24 g, 8,95 mmol) en DMF (10 mL) se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con H_2O (10 mL), después se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 10 g, 0–100% EtOAc:éter de petróleo) para dar 5-(2-bromoetoxi)-1H-indazol (**Intermediario A-80**). MS = 241,1 / 243,1 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario A-81



Intermediario A-81

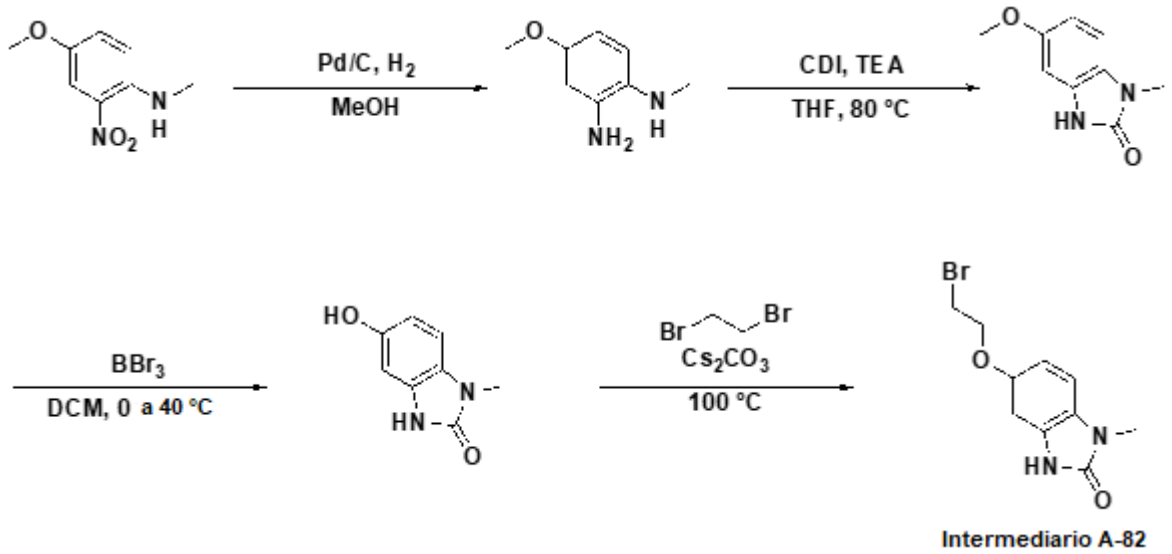
Paso 1: 6-hidroxi-*N*-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxamida



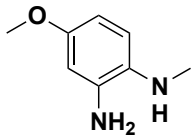
[0818] A una solución de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ol (500 mg, 3,35 mmol) en DCM (7 mL) se le

añadió TEA (847 mg, 8,38 mmol) seguido de la adición gota a gota de cloruro de *N*-metilcarbamoilo (783 mg, 8,38 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 4 g, 0–100% EtOAc:éter de petróleo) para dar 6-hidroxi-*N*-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxamida (**Intermediario A-81**). MS = 207,2 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario A-82

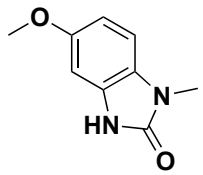


Paso 1: 4-metoxi-*N*1-metilbenceno-1,2-diamina



[0819] A una solución de 4-metoxi-*N*-metil-2-nitroanilina (500 mg, 2,74 mmol) en MeOH (10 mL) en una atmósfera de N_2 se le añadió Pd/C (150 mg, 10 % en peso, 0,141 mmol). La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H_2 (3x). Después de agitar en una atmósfera de H_2 (15 psi) a temperatura ambiente durante 12 h, los sólidos se removieron mediante filtración a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 20 g, 0–50% EtOAc:éter de petróleo) para dar 4-metoxi-*N*1-metilbenceno-1,2-diamina. MS = 153,2 $[M+H]^+$.

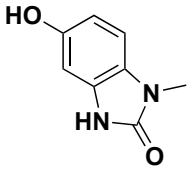
Paso 2: 5-metoxi-1-metil-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona



[0820] A una solución de 4-metoxi-*N*1-metilbenceno-1,2-diamina (150 mg, 0,986 mmol) en THF (20 mL) se le añadió TEA (99,0 mg, 0,986 mmol) y CDI (799 mg, 4,93 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12

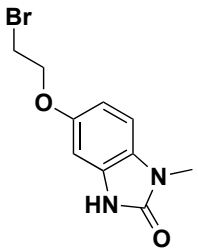
h en atmósfera de N_2. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se removieron los sólidos mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 12 g, EtOAc 0–100 %:éter de petróleo) para dar 5-metoxi-1-metil-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,72 (s, 1H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,61–6,56 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,23 (s, 3H).

Paso 3: 5-hidroxi-1-metil-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona



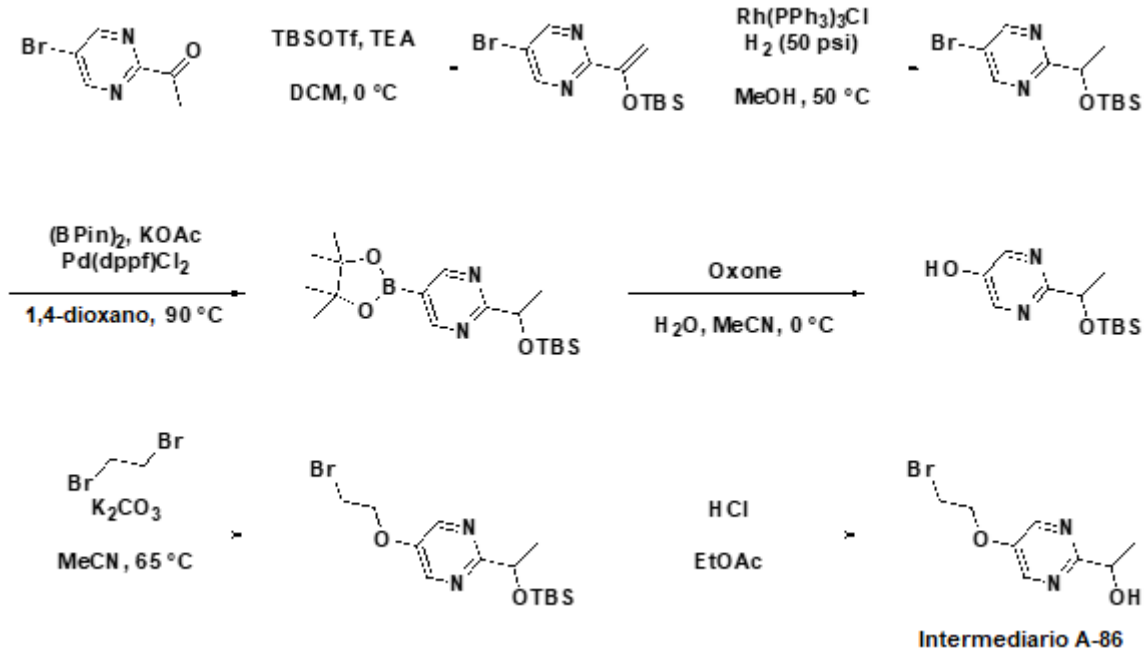
[0821] A una solución a 0 °C de 5-metoxi-1-metil-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona (216 mg, 1,21 mmol) en DCM (5 mL) se le añadió BBr_3 (1,52 g, 6,06 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 40 °C durante 4 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se removieron los sólidos mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 4 g, 0–100% EtOAc:éter de petróleo) para dar 5-metoxi-1-metil-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona.

Paso 4: 5-(2-bromoetoxi)-1-metil-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona

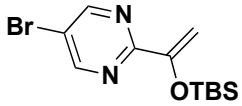


[0822] Una mezcla de 5-metoxi-1-metil-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona (100 mg, 0,609 mmol) y Cs_2CO_3 (595 mg, 1,83 mmol) en 1,2-dibromoetano (5 mL, 66 mmol) en una atmósfera de N_2 se agitó a 80 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se removieron los sólidos mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 4 g, 0–100% EtOAc:éter de petróleo) para dar 5-(2-bromoetoxi)-1-metil-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-one (**Intermediario A-82**). MS = 271,0 / 273,0 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario A-86

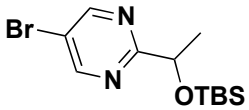


Paso 1: 5-bromo-2-{1-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]etenil}pirimidina



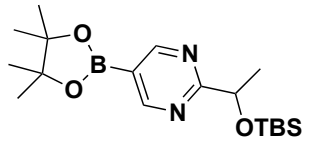
[0823] A una solución de 1-(5-bromopirimidin-2-il)etan-1-ona (500 mg, 2,49 mmol) en DCM (10 mL) se le añadió TEA (378 mg, 3,73 mmol) y TBSOTf (988 mg, 3,73 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (10 mL) y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage de 12 g, 0–20% EtOAc:éter de petróleo) para dar 5-bromo-2-{1-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]etenil}pirimidina. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,99 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 4,89 (s, 1H), 0,96 (s, 9H), 0,16 (s, 6H).

Paso 2: 5-bromo-2-{1-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]etil}pirimidina



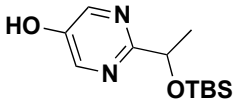
[0824] A una solución de 5-bromo-2-{1-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]etenil}pirimidina (300 mg, 0,952 mmol) en MeOH (30 mL) en una atmósfera de N_2 se le añadió $Rh(PPh_3)_3Cl$ (178 mg, 0,190 mmol). La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se agitó en H_2 (50 psi) a 50 °C durante 4 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se removieron los sólidos mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 12 g, 0–10% EtOAc:éter de petróleo) para dar 5-bromo-2-{1-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]etil}pirimidina. MS = 317,1 / 319,1 $[M+H]^+$.

Paso 3: 2-{1-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]etil}-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina



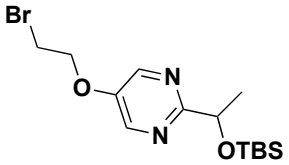
[0825] Una mezcla de 5-bromo-2-{1-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]etil}pirimidina (0,25 g, 0,788 mmol), bis(pinacolato)diboro (240 mg, 0,945 mmol), KOAc (232 mg, 2,36 mmol) y Pd(dppf)Cl_2 (58 mg, 78,8 µmol) en 1,4-dioxano (15 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 (3x). La mezcla se agitó a 90 °C durante 5 h en una atmósfera de N_2. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, los sólidos se removieron mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío para dar 2-{1-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]etil}-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina, que se usó en el paso posterior sin purificación adicional.

Paso 4: 2-{1-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]etil}pirimidin-5-ol



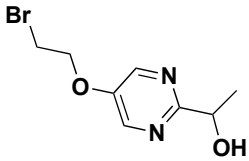
[0826] A una solución a 0 °C de 2-{1-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]etil}-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (300 mg, 0,823 mmol) en MeCN (10 mL) y H_2 (10 mL) se le añadió Oxone (607 mg, 0,988 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, después se inactivó con Na_2SO_3 acuoso saturado (5 mL) y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), Na_2SO_3 acuoso saturado (15 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 12 g, 0–100% EtOAc:éter de petróleo) para dar 2-{1-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]etil}pirimidin-5-ol. MS= 255,2 $[M+H]^+$.

Paso 5: 5-(2-bromoetoxi)-2-{1-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]etil}pirimidina



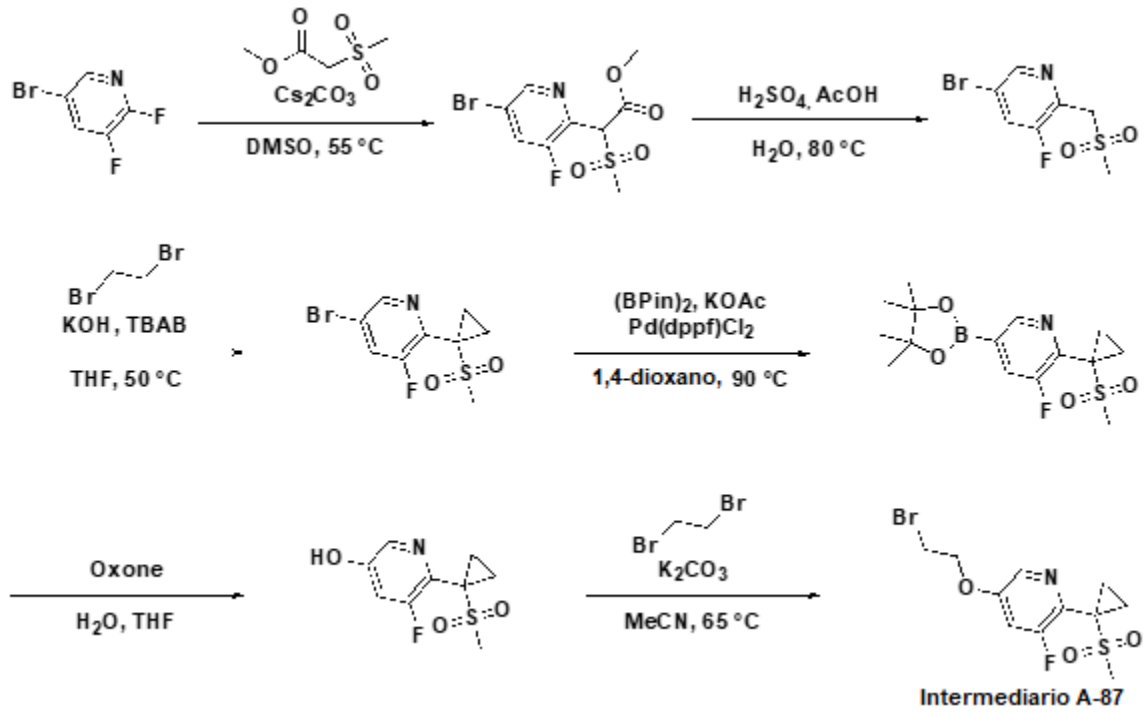
[0827] A una solución de 2-{1-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]etil}pirimidin-5-ol (80,0 mg, 0,314 mmol) en MeCN (3 mL) se le añadió K_2CO_3 (218 mg, 1,57 mmol) y 1,2-dibromoetano (2,36 g, 12,6 mmol). La mezcla se agitó a 65 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se removieron los sólidos mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 4 g, 0–30% EtOAc:éter de petróleo) para dar 5-(2-bromoetoxi)-2-{1-[(terc-butildimetilsilil)oxi]etil}pirimidina. 5-(2-bromoetoxi)-2-(1-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)pirimidina. MS = 361,1 / 363,1 $[M+H]^+$

Paso 6: 1-[5-(2-bromoetoxi)pirimidin-2-il]etan-1-ol

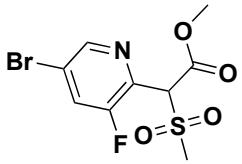


[0828] A una solución de 5-(2-bromoetoxi)-2-(1-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)pirimidina (130 mg, 0,360 mmol) en EtOAc (3 mL) se le añadió HCl 4,0 M en EtOAc (10 mL, 40,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se concentró al vacío para dar 1-[5-(2-bromoetoxi)pirimidin-2-il]etan-1-ol (**Intermediario A-86**), que se usó en los pasos posteriores sin purificación adicional. MS= 247,0 / 249,0 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario A-87

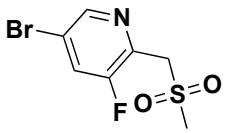


Paso 1: 2-(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)-2-metanosulfonilacetato de metilo



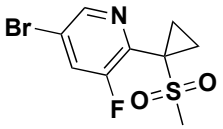
[0829] A una solución de 5-bromo-2,3-difluoropiridina (5,00 g, 25,8 mmol) en DMSO (55 mL) se le añadió Cs_2CO_3 (16,8 g, 51,6 mmol) y 2-metilsulfonilacetato de metilo (4,71 g, 30,9 mmol) La mezcla se agitó a 55 °C durante 30 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 40 g, 0–25% EtOAc:éter de petróleo) para dar 2-(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)-2-metanosulfonilacetato de metilo. MS = 325,8 / 327,8 $[M+H]^+$.

Paso 2: 5-bromo-3-fluoro-2-(metanosulfonilmetil)piridina



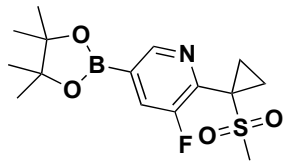
[0830] A una solución de 2-(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)-2-metanosulfonilacetato de metilo (5,30 g, 16,3 mmol) en H_2O (26 mL) y AcOH (26 mL) se le añadió H_2SO_4 (5,10 mL, 95,8 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 15 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH = 4,0 con Na_2CO_3 acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar 5-bromo-3-fluoro-2-(metanosulfonilmetil)piridina bruto, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS = 267,8 / 269,8 $[M+H]^+$.

Paso 3: 5-bromo-3-fluoro-2-(1-metanosulfonilciclopropil)piridina



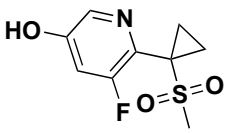
[0831] A una solución de 5-bromo-3-fluoro-2-(metanosulfonilmetil)piridina (3,30 g, 12,3 mmol) en THF (35 mL) se le añadió KOH (3,45 g, 61,5 mmol), 1,2-dibromoetano (13,9 g, 73,9 mmol) y TBAB (793 mg, 2,46 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 24 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 20 g, 0–30% EtOAc:éter de petróleo) para dar 5-bromo-3-fluoro-2-(1-metanosulfonilciclopropil)piridina. MS = 293,9 / 295,9 $[M+H]^+$.

Paso 4: 3-fluoro-2-(1-metanosulfonilciclopropil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina



[0832] A una solución de 5-bromo-3-fluoro-2-(1-metanosulfonilciclopropil)piridina (500 mg, 1,70 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) en una atmósfera de N_2 se le añadió bis(pinacolato)diboro (648 mg, 2,55 mmol), KOAc (334 mg, 3,40 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (125 mg, 0,170 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 15 h en atmósfera de N_2. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se removieron los sólidos mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (cartucho Biotage 20 g, 0–55% EtOAc:éter de petróleo) para dar 3-fluoro-2-(1-metanosulfonilciclopropil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina.

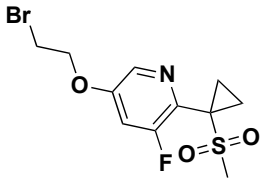
Paso 5: 5-fluoro-6-(1-metanosulfonilciclopropil)piridin-3-ol



[0833] A una solución de 3-fluoro-2-(1-metanosulfonilciclopropil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

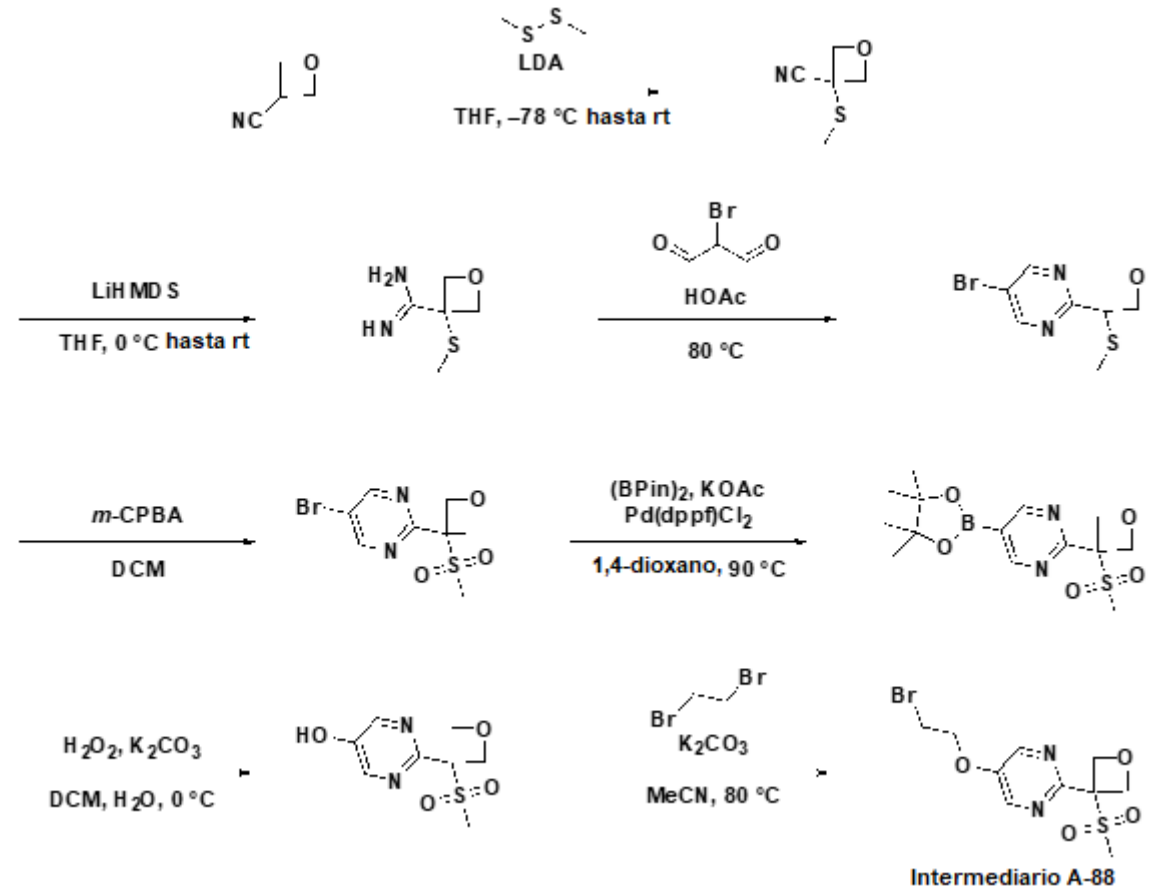
dioxaborolan-2-il)piridina (400 mg, 1,17 mmol) en H_2O (3 mL) y THF (3 mL) se le añadió Oxone (721 mg, 1,17 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 12 g, 0–70% EtOAc:éter de petróleo) para dar 5-fluoro-6-(1-metanosulfonilciclopropil)piridin-3-ol. MS = 232,0 $[M+H]^+$.

Paso 6: 5-(2-bromoetoxi)-3-fluoro-2-(1-metanosulfonilciclopropil)piridina

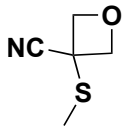


[0834] A una solución de 5-fluoro-6-(1-metanosulfonilciclopropil)piridin-3-ol (140 mg, 0,605 mmol) en MeCN (2 mL) se le añadió 1,2-dibromoetano (4,55 g, 24,2 mmol) y K_2CO_3 (419 mg, 3,03 mmol). La mezcla se agitó a 65 °C durante 15 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 4 g, 0–40% EtOAc:éter de petróleo) para dar 5-(2-bromoetoxi)-3-fluoro-2-(1-metanosulfonilciclopropil)piridina (**Intermediario A-87**). MS=337,9 / 339,9 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario A-88

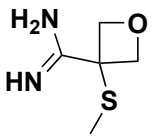


Paso 1: 3-(metilsulfanil)oxetano-3-carbonitrilo



[0835] A una solución a –78 °C de oxetano-3-carbonitrilo (10,0 g, 12,4 mmol) y (metildisulfanil)metano (21,6 mL, 241 mmol) en THF (100 mL) en una atmósfera de N_2 se le añadió LDA 2,0 M en THF (151 mL, 302 mmol) gota a gota. La mezcla se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y después se inactivó con H_2O (200 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 120 g, 0–25% EtOAc:éter de petróleo) para dar 3-(metilsulfanil)oxetano-3-carbonitrilo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5,13 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,64 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H).

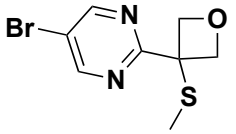
Paso 2: 3-(metilsulfanil)oxetano-3-carboximidamida



[0836] A una solución a 0 °C de 3-(metilsulfanil)oxetano-3-carbonitrilo (2,50 g, 19,4 mmol) en THF (30 mL) en una atmósfera de N_2 se le añadió LiHMDS 1,0 M en THF (96,8 mL, 96,8 mmol). La mezcla se dejó

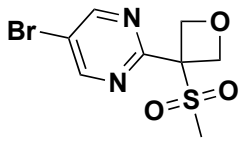
templar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 15 h, después se inactivó con AcOH (40 mL). Los sólidos resultantes se aislaron mediante filtración y se secaron al vacío para dar 3-(metilsulfanil)oxetano-3-carboximidamida, que se usó en el paso posterior sin purificación adicional. MS **=** 147,2 $[M+H]^+$.

Paso 3: 5-bromo-2-[3-(metilsulfanil)oxetan-3-il]pirimidina



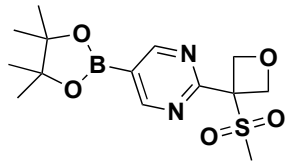
[0837] Una mezcla de 3-(metilsulfanil)oxetano-3-carboximidamida (2,50 g, 17,1 mmol) y 2-bromopropandial (5,16 g, 34,2 mmol) en AcOH (50 mL) se agitó a 80 °C durante 8 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (50 mL), y después se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con a_2CO_3 acuoso saturado (2 x 50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4, filtraron y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 20 g, 0–20% EtOAc:éter de petróleo) para dar 5-bromo-2-[3-(metilsulfanil)oxetan-3-il]pirimidina. MS = 261,1 / 263,1 $[M+H]^+$

Paso 4: 5-bromo-2-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)pirimidina



[0838] A una solución de 5-bromo-2-[3-(metilsulfanil)oxetan-3-il]pirimidina (150 mg, 0,573 mmol) en DCM (15 mL) se le añadió *m*-CPBA (350 mg, 1,72 mmol, 85 % pureza). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con Na_2SO_3 acuoso saturado (20 mL), se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con DCM (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado (2 x 20 mL) y salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4, filtraron y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 12 g, 0–50% EtOAc:éter de petróleo) para dar 5-bromo-2-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)pirimidina. MS = 293,0 / 295,0 $[M+H]^+$.

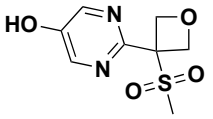
Paso 5: 2-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina



[0839] Una mezcla de 5-bromo-2-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)pirimidina (140 mg, 0,476 mmol), bis(pinacolato)diboro (182 mg, 0,718 mmol), KOAc (141 mg, 1,43 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (35 mg, 47,8 µmol) en 1,4-dioxano (15 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 (3x). La mezcla se agitó a 90 °C durante 15 h en atmósfera de N_2. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, los sólidos se removieron mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío para dar 2-(3-metanosulfoniloxetan-3-l)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

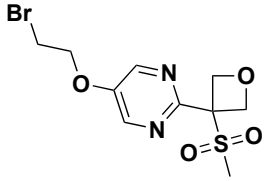
dioxaborolan-2-il)pirimidina, que se usó en el paso posterior sin purificación adicional. MS **=** 341,2 $[M+H]^+$

Paso 6: 2-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)pirimidin-5-ol



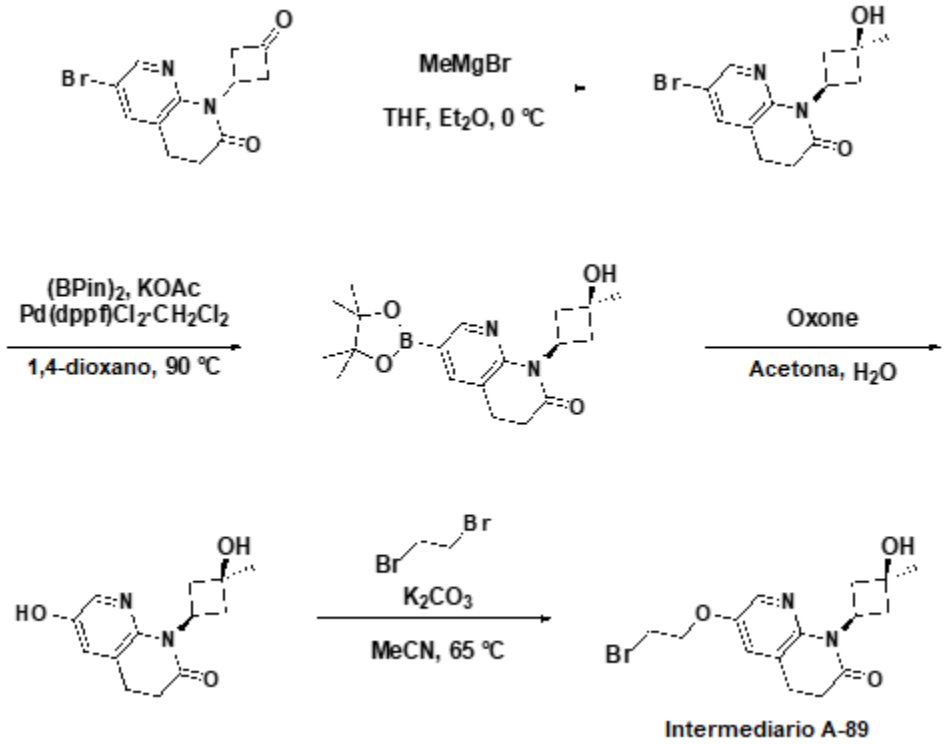
[0840] A una solución a 0 °C de 2-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (220 mg, 0,646 mmol) en DCM (20 mL) se le añadió K_2CO_3 (179 mg, 0,118 mmol) y H_2O_2 al 30 % en H_2O (0,25 mL, 2,59 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y luego se inactivó con $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado (5 mL). La mezcla se extrajo con DCM (2 x 20 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar 2-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)pirimidin-5-ol, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS **=** 229,0 $[M–H]^+$.

Paso 7: 5-(2-bromoetoxi)-2-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)pirimidina

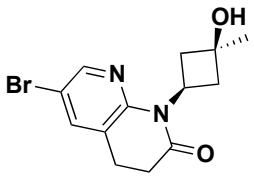


[0841] A una solución de 2-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)pirimidin-5-ol (220 mg, 0,957 mmol) en MeCN (10 mL) se le añadió K_2CO_3 (660 mg, 4,78 mmol) y 1,2-dibromoetano (7,18 g, 37,5 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se removieron los sólidos mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducido. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 12 g, 0–60% EtOAc:éter de petróleo) para dar 5-(2-bromoetoxi)-2-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)pirimidina (**Intermediario A-88**). MS **=** 336,9 / 338,9 $[M+H]^+$

Procedimiento General para el Intermediario A-89

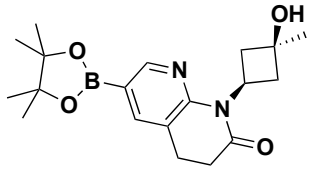


Paso 1: 6-bromo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona



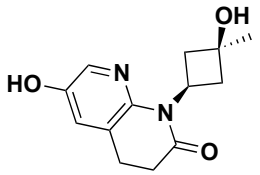
[0842] A una solución a 0 °C de 6-bromo-1-(3-oxociclobutil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona (Procedimiento para el Intermediario A-79, Paso 1, 1,00 g, 3,39 mmol) en THF (20 mL) se le añadió 3,0 M MeMgBr en Et_2O (1,24 mL, 3,72 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h, y luego se inactivó con solución de NH_4Cl acuoso saturado (100 mL). La mezcla bifásica se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 12 g, 0–48% EtOAc:éter de petróleo) para dar 6-bromo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,30 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,20 – 4,15 (m, 1H), 2,82 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,58 – 2,52 (m, 2H), 2,49 – 2,42 (m, 2H), 2,33 – 2,25 (m, 2H), 1,25 (s, 3H). MS = 311,0 / 313,0 $[M+H]^+$.

Paso 2: 1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2 dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona



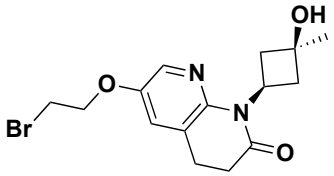
[0843] A una solución de 6-bromo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona (1,00 g, 3,21 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se le añadió bis(pinacolato)diboro (1,06 g, 4,18 mmol), $Pd(dppf)Cl_2.•CH_2Cl_2$ (210 mg, 257 µmol) y KOAc (788 mg, 8,03 mmol). La mezcla se agitó a 90°C durante 12 h en atmósfera de N_2, y después se enfrío hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (cartucho Biotage 12 g, 0–58% EtOAc:éter de petróleo) para dar 1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona. MS = 359,1 $[M+H]^+$.

Paso 3: 6-hidroxi-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona



[0844] A una solución de 1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona (610 mg, 1,70 mmol) en acetona (10 mL) y H_2O (5 mL) se le añadió Oxone (1,57 g, 2,55 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h, y después se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 12 g, 0–85% EtOAc:éter de petróleo) para dar 6-hidroxi-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona. MS = 249,0 $[M+H]^+$.

Paso 4: 6-(2-bromoetoxi)-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona



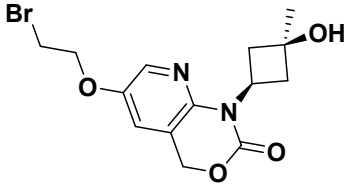
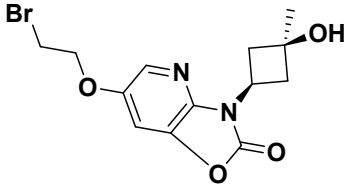
[0845] A una solución de 6-hidroxi-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona (400 mg, 1,61 mmol) y 1,2-dibromoetano (1,82 mL, 24,2 mmol) en MeCN (10 mL) se le añadió K_2CO_3 (1,11 g, 8,06 mmol). La mezcla se agitó a 65 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 12 g, 0–70% EtOAc:éter de petróleo) para dar 6-(2-bromoetoxi)-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona (**Intermediario A-89**). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,93 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,36 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,25 – 4,21 (m, 1H), 3,80 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,79 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,51 – 2,49 (m, 2H), 2,47 – 2,41 (m, 2H), 2,34 – 2,33 (m, 2H), 1,25 (s, 3H). MS = 355,0 / 357,0

$[M+H]^+$.

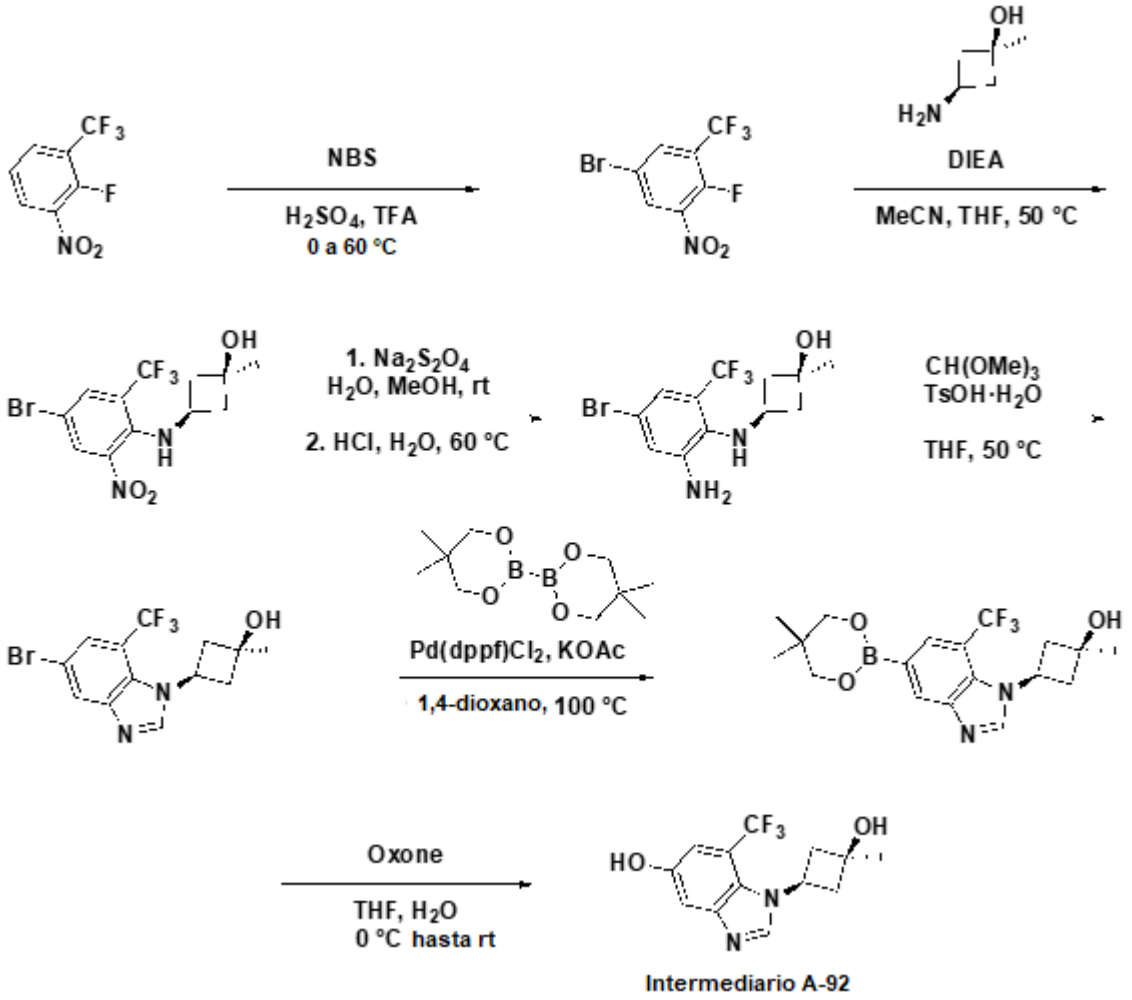
[0846] Los siguientes intermediarios en la Tabla 11.1 se prepararon según procedimientos similares a los descritos para el **Intermediario A-89** usando los materiales de partida apropiados.

Procedimiento General para los Intermediarios A-90 a A-91

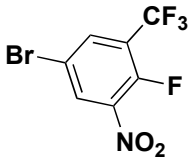
Tabla 11.1

Núm. de intermediario	Estructura	Nombre	Masa exacta $[M+H]^+$
A-90		6-(2-bromoetoxi)-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H,2H,4H-pirido[2,3-d][1,3]oxazin-2-ona	Calculado 357,0 / 357,0 Encontrado 357,1 / 357,1
A-91		6-(2-bromoetoxi)-3-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-2H,3H-[1,3]oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona	Calculado 343,0 / 343,0 Encontrado 343,0 / 343,0

Procedimiento General para el Intermediario A-92

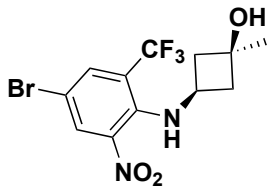


Paso 1: 5-bromo-2-fluoro-1-nitro-3-(trifluorometil)benceno



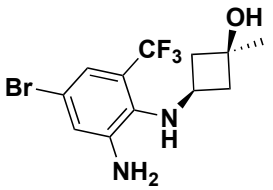
[0847] A H_2SO_4 concentrado (15 mL) a 0 °C se le añadió una solución de 2-fluoro-1-nitro-3-(trifluorometil)benceno (5,00 g, 23,0 mmol) en TFA (10 mL). Se añadió NBS (5,11 g, 28,7 mol) a la mezcla a 0°C en varias porciones. La mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y después se vertió en agua con hielo (200 mL). La mezcla se extrajo con éter de petróleo (2 x 80 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado hasta pH = 8–9. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (50 mL), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para dar 5-bromo-2-fluoro-1-nitro-3-(trifluorometil)benceno. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,70 (dd, *J* = 6,0 Hz, 2,4 Hz, 1H), 8,46 (dd, *J* = 5,6 Hz, 2,4 Hz, 1H).

Paso 2: (*cis*)-3-{[4-bromo-2-nitro-6-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metilciclobutan-1-ol



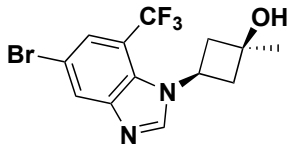
[0848] Una mezcla de 5-bromo-2-fluoro-1-nitro-3-(trifluorometil)benceno (6,50 g, 22,6 mmol), DIEA (11,2 mL, 67,7 mmol) y (*cis*)-3-amino-1-metilciclobutan-1-ol (3,42 g, 24,8 mmol, sal de HCl) en THF (35 mL) y MeCN (35 mL) se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con H_2O (150 mL) y se extrajo con MTBE (2 x 80 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar (*cis*)-3-{[4-bromo-2-nitro-6-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metilciclobutan-1-ol, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS = 368,9 / 370,9 $[M+H]^+$.

Paso 3: (*cis*)-3-{[2-amino-4-bromo-6-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metilciclobutan-1-ol



[0849] A un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con una barra de agitación magnética y un termómetro se le añadió H_2O (170 mL) y ditionito de sodio (32,1 g, 184 mmol). A la mezcla se le añadió una solución de (*cis*)-3-{[4-bromo-2-nitro-6-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metilciclobutan-1-ol (17,0 g, 46,1 mmol) en MeOH (170 mL) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y luego se añadió HCl acuoso 12 M (35 mL). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío para remover MeOH, y el residuo se diluyó con H_2O (150 mL). La capa acuosa se ajustó a pH > 7 mediante la adición de Na_2CO_3 sólido. La mezcla se extrajo con MTBE (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar (*cis*)-3-{[2-amino-4-bromo-6-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metilciclobutan-1-ol, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS = 339,0 / 341,0 $[M+H]^+$.

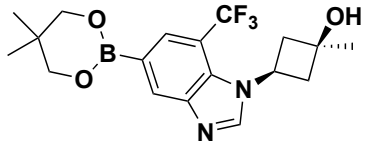
Paso 4: (*cis*)-3-[5-bromo-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-1-il]-1-metilciclobutan-1-ol



[0850] Una mezcla de (*cis*)-3-{[2-amino-4-bromo-6-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metilciclobutan-1-ol (13,0 g, 38,3 mmol), trimetoximetano (6,10 g, 57,5 mmol), y TsOH•H_2O (729 mg, 3,83 mmol) en THF (130 mL) se agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para remover la mayoría del THF. La solución residual se diluyó con solución de $NaHCO_3$ acuoso saturado (200 mL) y se extrajo con MTBE (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se

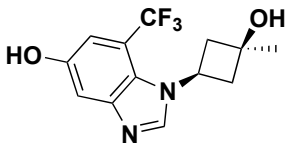
concentraron al vacío. El residuo se trituró en MTBE (20 mL) durante 30 min. La mezcla se filtró para recoger el sólido para proporcionar (*cis*)-3-[5-bromo-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-1-il]-1-metilciclobutan-1-ol. MS = 349,0 / 350,9 $[M+H]^+$.

Paso 5: (*cis*)-3-[5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-1-il]-1-metilciclobutan-1-ol



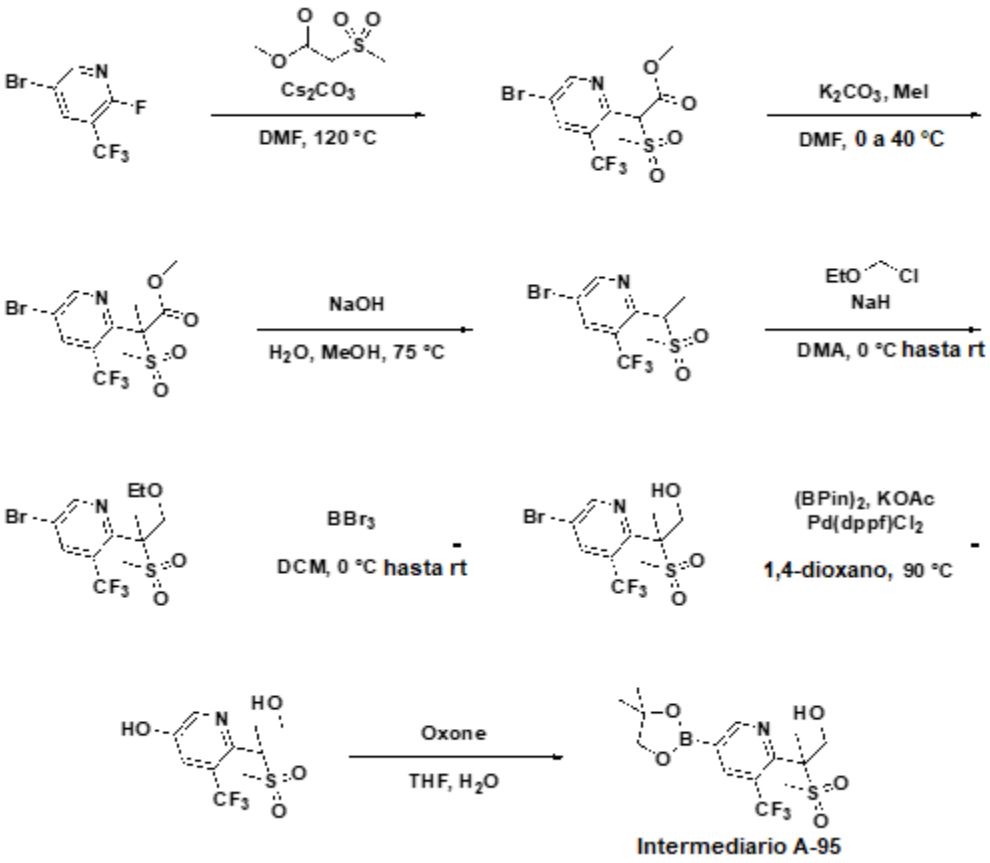
[0851] Una mezcla de (*cis*)-3-[5-bromo-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-1-il]-1-metilciclobutan-1-ol (6,00 g, 17,2 mmol), 2-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano (5,82 g, 25,8 mmol), KOAc (5,06 g, 51,6 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (130 mg, 0,172 mmol) en 1,4-dioxano (60 mL) se purgó con N_2 (3x) y luego se agitó a 100 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar (*cis*)-3-[5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-1-il]-1-metilciclobutan-1-ol, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

Paso 6: 1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-5-ol



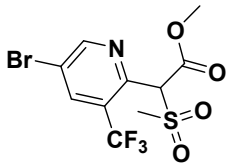
[0852] A una solución a 0 °C de (*cis*)-3-[5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-1-il]-1-metilciclobutan-1-ol (9,00 g, 23,6 mmol) en THF (50 mL) y H_2O (50 mL) se le añadió Oxone (14,5 g, 23,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se enfrió a 0°C y se inactivó mediante la adición de Na_2SO_3 acuoso saturado (60 mL). La mezcla se ajustó a pH = 7 mediante la adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (2 x 60 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con MTBE (20 mL) para dar 1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-5-ol (**Intermediario A-92**), que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. MS = 287,1 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para Intermediarios A-93 y A-94



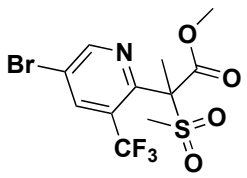
Intermediario A-95

Paso 1: 2-[5-bromo-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-2-metanosulfonilacetato de metilo



[0853] A una solución de 5-bromo-2-cloro-3-(trifluorometil)piridina (7,50 g, 28,8 mmol) en DMF (70 mL) se le añadió Cs_2CO_3 (23,5 g, 72,0 mmol) y 2-metilsulfonilacetato de metilo (6,57 g, 43,2 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C durante 2 h. Después de enfriar a 0°C, la mezcla de reacción se inactivó mediante adición de H_2O (70 mL), y después se extrajo con EtOAc (5 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 220 g, 0–20% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 2-[5-bromo-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-2-metanosulfonilacetato de metilo. MS = 376,1 / 378,0 $[M+H]^+$.

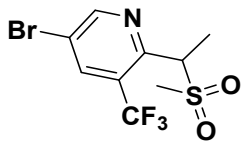
Paso 2: 2-[5-bromo-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-2-metanosulfonilpropanoato



[0854] A una solución a 0 °C de 2-[5-bromo-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-2-metanosulfonilacetato de metilo (14,0 g, 37,2 mmol) y K_2CO_3 (10,3 g, 74,4 mmol) en DMF (140 mL) se le añadió MeI (10,6 g, 74,4 mmol) gota

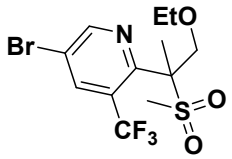
a gota con una jeringa. La mezcla se agitó a 40 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua con hielo (100 mL) y se agitó por debajo de 10 °C durante 10 min, y después se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 220 g, 0–30% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 2-[5-bromo-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-2-metanosulfonilpropanoato de metilo. MS = 390,1 / 392,1 $[M+H]^+$.

Paso 3: 5-bromo-2-(1-metanosulfoniletil)-3-(trifluorometil)piridina



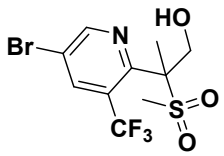
[0855] A una solución de 2-[5-bromo-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-2-metanosulfonilpropanoato de metilo (13,0 g, 33,3 mmol) en H_2O (20 mL) y MeOH (50 mL) se le añadió una solución de NaOH (13,3 g, 333 mmol) en H_2O (30 mL). La mezcla se agitó a 75°C durante 6 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, y los residuos de filtración se lavaron con H_2O (3 x 30 mL). Los residuos de filtración se secaron al vacío para dar 5-bromo-2-(1-metanosulfoniletil)-3-(trifluorometil)piridina, que se llevó al siguiente paso sin purificación adicional MS = 332,1 / 334,1 $[M+H]^+$.

Paso 4: 5-bromo-2-(1-etoxi-2-metanosulfonilpropan-2-il)-3-(trifluorometil)piridina



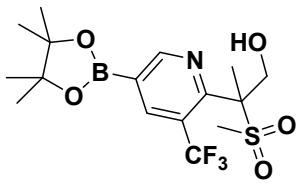
[0856] A un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética y un termómetro en una atmósfera de N_2 se le añadió 5-bromo-2-(1-metanosulfoniletil)-3-(trifluorometil)piridina (7,20 g, 21,7 mmol) y DMA (420 mL). La mezcla se enfrió a 0°C y se le añadió lentamente NaH (3,48 g, 86,7 mmol, 60 % en aceite mineral). La mezcla resultante se agitó durante 3h a temperatura ambiente en atmósfera de N_2. Después se añadió lentamente clorometoxietano (10,26 g, 108 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se enfrió a 10°C y se inactivó mediante la adición de solución de NH_4Cl acuoso saturado (150 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL), después las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 80 g, 0–25% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 5-bromo-2-(1-etoxi-2-metanosulfonilpropan-2-il)-3-(trifluorometil)piridina. MS = 389,9 / 391,9 $[M+H]^+$.

Paso 5: 2-[5-bromo-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-2-metanosulfonilpropan-1-ol



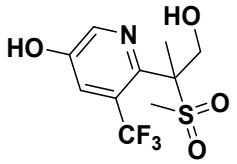
[0857] A un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética y un termómetro se le añadió 5-bromo-2-(1-etoxi-2-metanosulfonilpropan-2-il)-3-(trifluorometil)piridina (3,90 g, 9,99 mmol) y DCM (150 mL). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota BBr_3 (12,5 g, 50,0 mmol) con una jeringa. La mezcla resultante se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción después se enfrió a 10 °C y se inactivó con solución $NaHCO_3$ saturado acuoso (150 mL) y después se extrajo con EtOAc (3 x 75 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 40 g, 0–25% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 2-[5-bromo-3-(trifluorometil)504piridin-2-il]-2-metanosulfonilpropan-1-ol. MS = 361,9 / 363,9 $[M+H]^+$.

Paso 6: 2-metanosulfonil-2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il]propan-1 -ol



[0858] Una mezcla de 2-[5-bromo-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-2-metanosulfonilpropan-1-ol (1,20 g, 3,31 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,01 g, 3,98 mmol), KOAc (650 mg, 6,63 mmol), y $Pd(dppf)Cl_2$ (242 mg, 331 µmol) en 1,4-dioxano (16 mL) se desgasificó y purgó con N_2 (3x). La mezcla después se agitó a 90 °C durante 16 h en atmósfera de N_2. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). La capa orgánica combinada se secó Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para dar 2-metanosulfonil-2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il]propan-1-ol, que se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. MS = 328,1 $[M – C_6H_{10}+H]^+$.

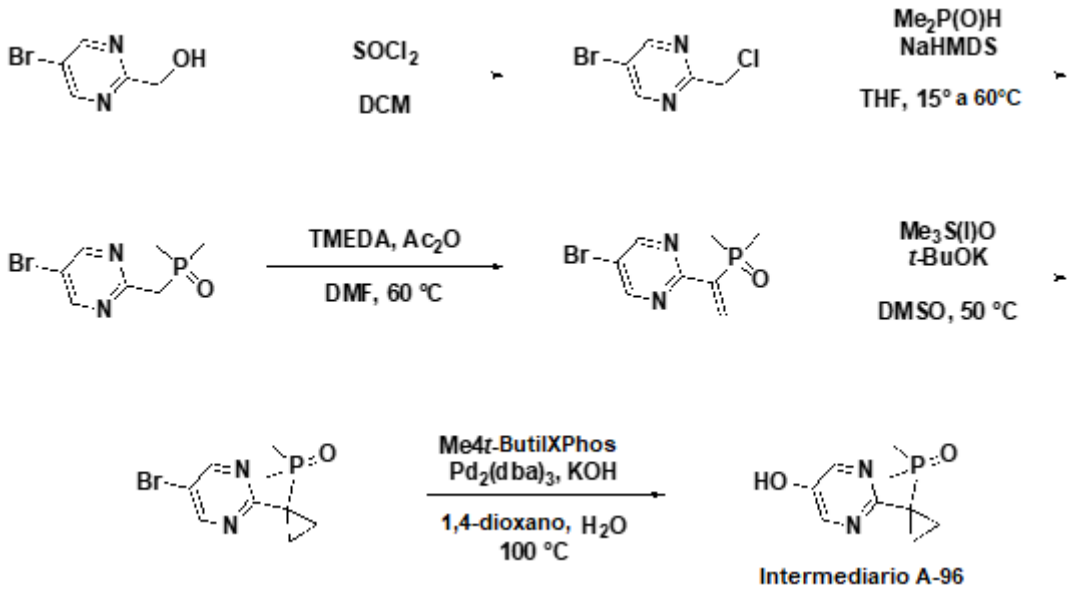
Paso 7: 6-(1-hidroxi-2-metanosulfonilpropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-ol



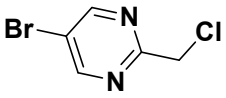
[0859] A una solución de 2-metanosulfonil-2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il]propan-1-ol (2,00 g, 4,88 mmol) en acetona (15 mL) y H_2O (15 mL) se le añadió Oxone (6,00 g, 9,78 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó mediante la adición de solución de Na_2SO_3 saturado acuoso (50 mL), después se agitó durante 30 min. La mezcla se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). La capa

orgánica combinada se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 12 g, 0–50% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 6-(1-hidroxi-2-metanosulfonilpropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-ol (**Intermediario A-95**). MS = 300,0 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario A-96

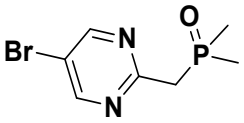


Paso 1: 5-bromo-2-(clorometil)pirimidina



[0860] A una solución de (5-bromopirimidin-2-il)metanol (4,00 g, 21,2 mmol) en DCM (200 mL) se le añadió $SOCl_2$ (20 mL) lentamente con una jeringa. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se inactivó con H_2O (80 mL). La mezcla se ajustó a pH = 8 con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar 5-bromo-2-(clorometil)pirimidina, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,05 (s, 2H), 4,81 (s, 2H).

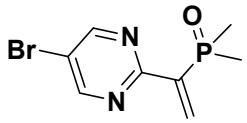
Paso 2: 5-bromo-2-[(dimetilfosforil)metil]pirimidina



[0861] A un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 mL equipado con agitador magnético, embudo de adición y termómetro en una atmósfera de N_2 se le añadió óxido de dimetilfosfina (1,66 g, 21,2 mmol) y THF (140 mL). A la mezcla se le añadió NaHMDS 1 M en THF (23,1 mL, 23,1 mmol) en porciones mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción entre 15–20 °C. La mezcla se agitó a 15°C durante 1 h

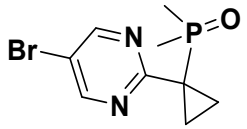
en una atmósfera de N_2, y después se añadió gota a gota una solución de 5-bromo-2-(clorometil)pirimidina (4,00 g, 19,3 mmol) en THF (30 mL). La mezcla resultante se calentó a 60 °C y se agitó durante 15 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se enfrió a 10 °C y se inactivó con solución de NH_4Cl saturado (100 mL) y se agitó durante 10 min, y después se extrajo con EtOAc (3 x 80 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Welch Xtimate C_{18}, 0–20% MeCN:10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 5-bromo-2-[(dimetilfosforil)metil]pirimidina. MS = 248,9 / 250,9 $[M+H]^+$.

Paso 3: 5-bromo-2-[1-(dimetilfosforil)etenil]pirimidina



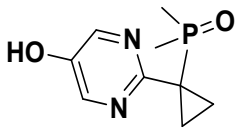
[0862] A una solución de 5-bromo-2-(dimetilfosforilmetil)pirimidina (1,00 g, 4,02 mmol) y *N,N,N′,N′*-tetrametilmetanodiamina (821 mg, 8,03 mmol) en DMF (8 mL) se le añadió Ac_2O (1,64 g, 16,1 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se filtró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex Luna C_{18}, 5–35% MeCN:10 mM TFA en H_2O) para dar 5-bromo-2-[1-(dimetilfosforil)etenil]pirimidina. MS = 260,9 / 262,9 $[M+H]^+$.

Paso 4: 5-bromo-2-[1-(dimetilfosforil)ciclopropil]pirimidina



[0863] A una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (2,02 g, 9,19 mmol) en DMSO (6 mL) se le añadió *t*-BuOK (904 mg, 8,04 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 30 min y luego se añadió gota a gota una solución de 5-bromo-2-[1-(dimetilfosforil)etenil]pirimidina (600 mg, 2,30 mmol) en DMSO (1 mL). La mezcla se agitó a 50 °C durante 30 min. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex Luna C_{18}, 1–40% MeCN:10 mM TFA en H_2O) para dar 5-bromo-2-[1-(dimetilfosforil)ciclopropil]pirimidina. MS = 274,9 / 276,9 $[M+H]^+$.

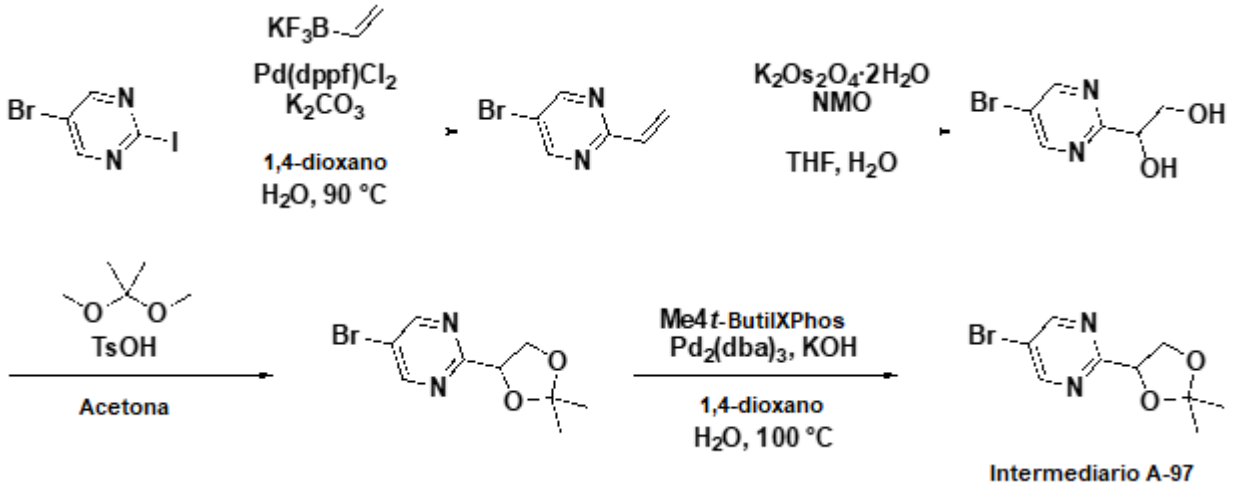
Paso 5: 2-[1-(dimetilfosforil)ciclopropil]pirimidin-5-ol



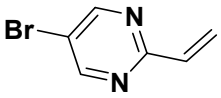
[0864] Una mezcla de 5-bromo-2-[1-(dimetilfosforil)ciclopropil]pirimidina (400 mg, 1,45 mmol), di-terc-butil-[2,3,4,5-tetrametil-6-(2,4,6-triisopropilfenil)fenil]fosfano (69,9 mg, 145 µmol), $Pd_2(dba)_3$ (26,6 mg, 29,1 µmol) y KOH (245 mg, 4,36 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y H_2O (2 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 (3x). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h en atmósfera de N_2. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante

HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex Luna C_{18}, 1–25% MeCN:10 mM TFA en H_2O) para dar 2-[1-(dimetilfosforil)ciclopropil]pirimidin-5-ol (**Intermediario A-96**). MS = 213,2 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario A-97

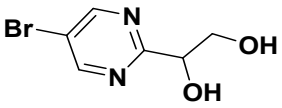


Paso 1: 5-bromo-2-vinilpirimidina



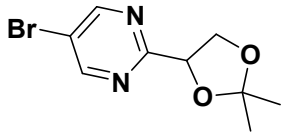
[0865] Una mezcla de 5-bromo-2-yodo-pirimidina (5,00 g, 17,6 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (2,59 g, 19,3 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (1,28 g, 1,76 mmol) y K_2CO_3 (6,06 g, 43,9 mmol) en 1,4-dioxano (75 mL) y H_2O (25 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 (3x). La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 h en atmósfera de N_2. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (60 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (cartucho Biotage 40 g, 0–15% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 5-bromo-2-vinil-pirimidina. MS = 185,1 / 187,1 $[M+H]^+$.

Paso 2: 1-(5-bromopirimidin-2-il)etan-1,2-diol



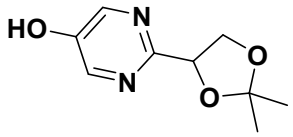
[0866] A una solución a 0 °C de 5-bromo-2-vinil-pirimidina (1,80 g, 9,73 mmol) en THF (20 mL) y H_2O (20 mL) se le añadió K_2OsO_4•$2H_2O$ (358 mg, 97 µmol) y NMO (2,28 g, 19,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Welch Xtimate C_{18}, 0–20% MeCN:10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 1-(5-bromopirimidin-2-il)etan-1,2-diol. MS = 219,1 / 221,1 $[M+H]^+$.

Paso 3: 5-bromo-2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)pirimidina



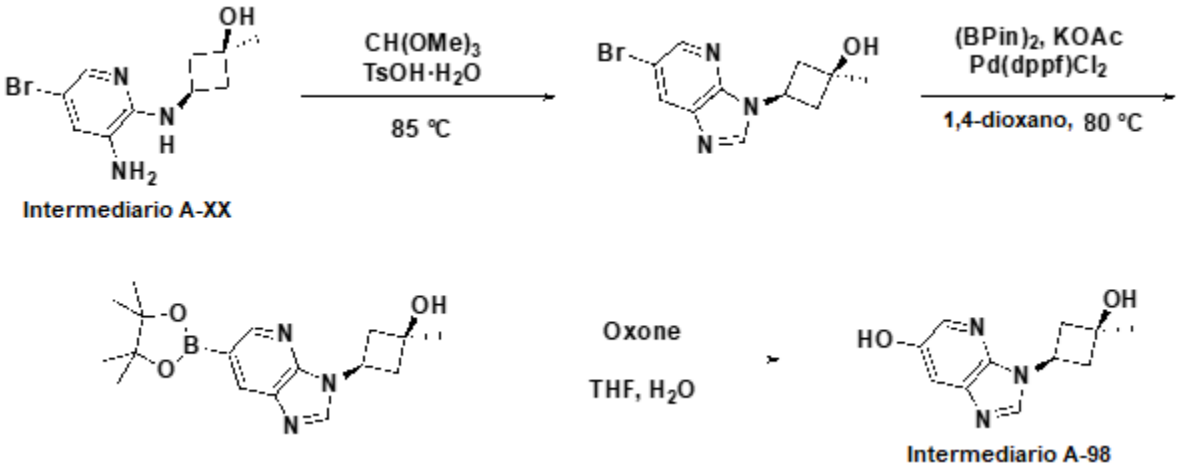
[0867] A una solución de 1-(5-bromopirimidin-2-il)etan-1,2-diol (860 mg, 3,93 mmol) en acetona (9 mL) se le añadió 2,2-dimetoxipropano (8,18 g, 78,5 mmol) y TsOH (67,6 mg, 0,393 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (4 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (cartucho Biotage 12 g, 0–70% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 5-bromo-2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)pirimidina. MS = 259,0 / 261,0 $[M+H]^+$.

Paso 4: 2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-i)pirimidin-5-ol

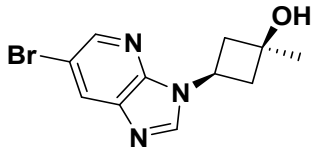


[0868] Una mezcla de 5-bromo-2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)pirimidina (200 mg, 0,772 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (14,0 mg, 15,4 µmol), di-*terc*-butil-[2,3,4,5-tetrametil-6-(2,4,6-triisopropilfenil)fenil]fosfano (37,0 mg, 77,2 µmol) y KOH (130 mg, 2,32 mmol) en H_2O (2 mL) y 1,4-dioxano (5 mL) se desgasificó y purgó con N_2 (3x). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h en atmósfera de N_2. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)pirimidin-5-ol (**Intermediario A-97**), que se llevó al paso posterior sin purificación adicional. MS = 197,1 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario A-98

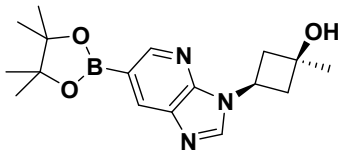


Paso 1: (*cis*)-3-{6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il}-1-metilciclobutan-1-ol



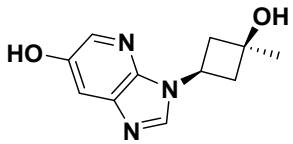
[0869] A una solución de (*cis*)-3-[(3-amino-5-bromopiridin-2-il)amino]-1-metilciclobutan-1-ol (**Intermediario A-93**, 750 mg, 2,76 mmol) en $CH(OMe)_3$ (10 mL) se le añadió $TsOH•H_2O$ (52,4 mg, 0,276 mmol). La mezcla se agitó a 85 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar (*cis*)-3-{6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il}-1-metilciclobutan-1-ol, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS = 282,0 / 284,0 $[M+H]^+$.

Paso 2: (*cis*)-1-metil-3-[6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3H-imidazo[4,5-b] piridin-3-il]ciclobutan-1-ol



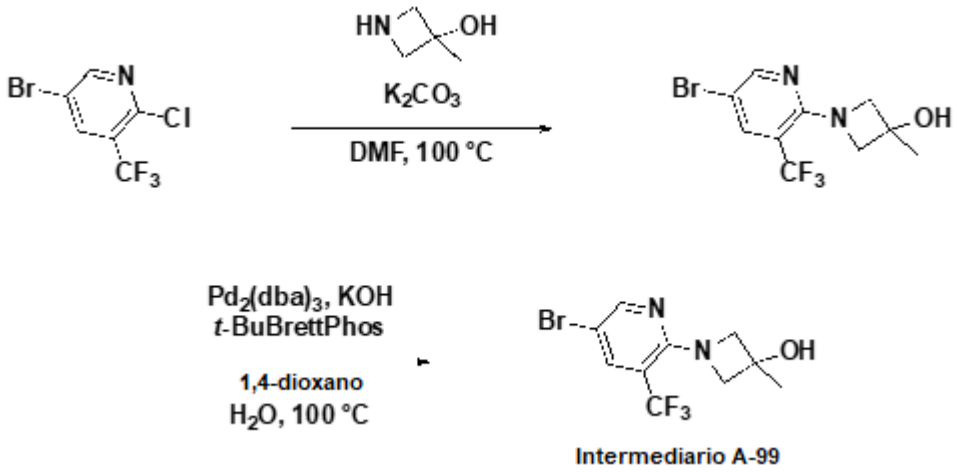
[0870] A una solución de (*cis*)-3-{6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il}-1-metilciclobutan-1-ol (500 mg, 1,77 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) se le añadió bis(pinacolato)diboro (540 mg, 2,13 mmol), KOAc (348 mg, 3,54 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (130 mg, 177 µmol). La mezcla se desgasificó y se purgó con N_2 (3x), después se agitó a 80°C durante 16 h en una atmósfera de N_2. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y se concentró al vacío para dar (*cis*)-1-metil-3-[6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]ciclobutan-1-ol, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. MS = 247,9 $[M–C_6H_{10}+H]^+$.

Paso 3: 3-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-ol



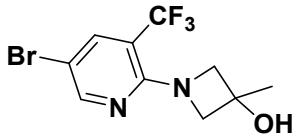
[0871] A una solución de (*cis*)-1-metil-3-[6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]ciclobutan-1-ol (300 mg, 0,911 mmol) en THF (2 mL) y H_2O (2 mL) se le añadió Oxone (560 mg, 911 µmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío para dar 3-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-ol (**Intermediario A-98**), que se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. MS = 220,2 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario A-99



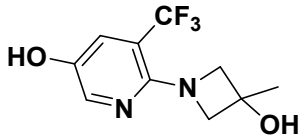
Intermediario A-99

Paso 1: 1-[5-bromo-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-3-metilazetidin-3-ol



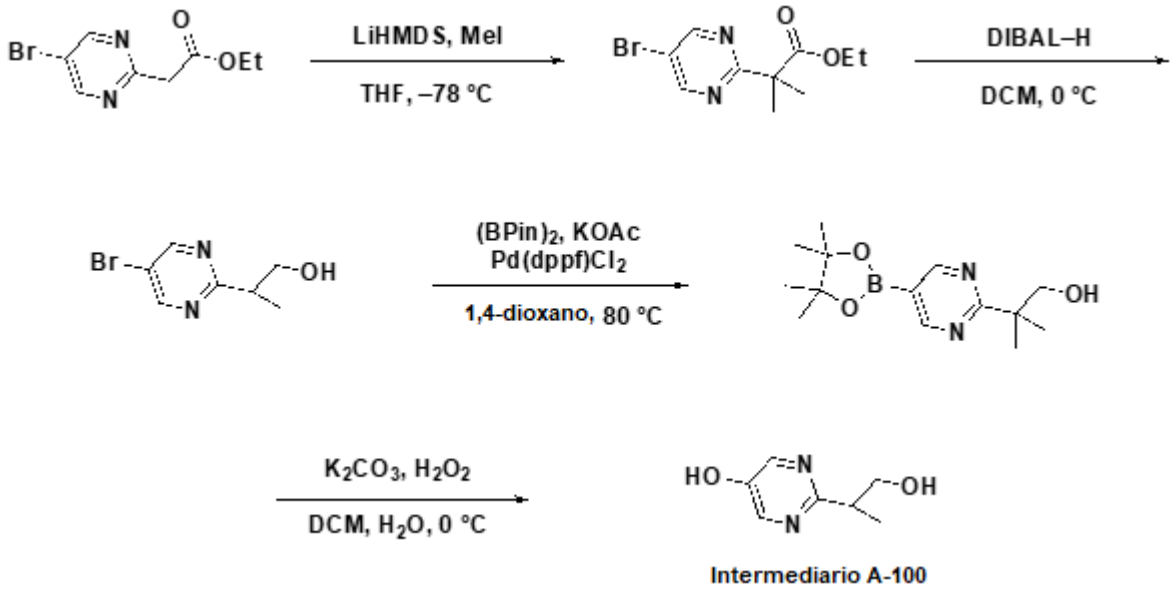
[0872] A una solución de 5-bromo-2-cloro-3-(trifluorometil)piridina (1,00 g, 3,84 mmol) y 3-metilazetidin-3-ol (522 mg, 4,22 mmol, sal de HCl) en DMF (10 mL) se le añadió K_2CO_3 (1,86 g, 13,4 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 12 g, 0–50% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 1-[5-bromo-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-3-metilazetidin-3-ol. MS = 311,0 / 313,0 $[M+H]^+$.

Paso 2: 6-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-ol



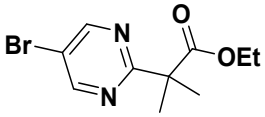
[0873] Una mezcla de 1-[5-bromo-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-3-metilazetidin-3-ol (900 mg, 2,89 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (53,0 mg, 57,9 µmol), *t*-BuBrettphos (1,40 g, 2,89 mmol) y KOH (487 mg, 8,68 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) y H_2O (6 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 (3x). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 12 g, 0–100% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 6-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-ol (**Intermediario A-99**). MS = 249,2 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario A-100



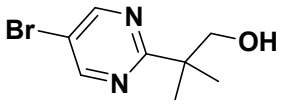
Intermediario A-100

Paso 1: 2-(5-bromopirimidin-2-il)-2-metilpropanoato de etilo



[0874] A un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con una barra agitadora magnética y un termómetro en una atmósfera de N_2 se le añadió 2-(5-bromopirimidin-2-il)acetato de etilo (2,00 g, 8,16 mmol) y THF (20 mL). La mezcla se enfrió a –78 °C y se añadió gota a gota LiHMDS 1,0 M en THF (8,98 mL, 8,98 mmol). Después de agitar a –78 °C durante 1 h, se añadió MeI (2,42 g, 17,1 mmol) en una porción. La mezcla se templó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se enfrió a ~0–5 °C y se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (40 mL), después se diluyó con H_2O (20 mL), y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 25 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar 2-(5-bromopirimidin-2-il)-2-metilpropanoato de etilo, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS = 273,2 / 275,2 $[M+H]^+$.

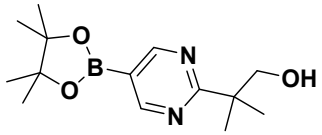
Paso 2: 2-(5-bromopirimidin-2-il)-2-metilpropan-1-ol



[0875] A un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con una barra agitadora magnética y un termómetro en una atmósfera de N_2 se le añadió 2-(5-bromopirimidin-2-il)-2-metilpropanoato de etilo (2,60 g, 9,52 mmol) y DCM (30 mL). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota DIBAL-H 1,0 M en THF (19,0 mL, 19,0 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (60 mL), se ajustó a pH = 3–4 mediante la adición gota a gota de HCl acuoso 3,0 M, y luego se extrajo con DCM (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante

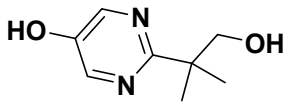
cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 20 g, 20–60% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 2-(5-bromopirimidin-2-il)-2-metilpropan-1-ol. MS = 231,0 / 233,0 $[M+H]^+$.

Paso 3: 2-metil-2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-1-ol



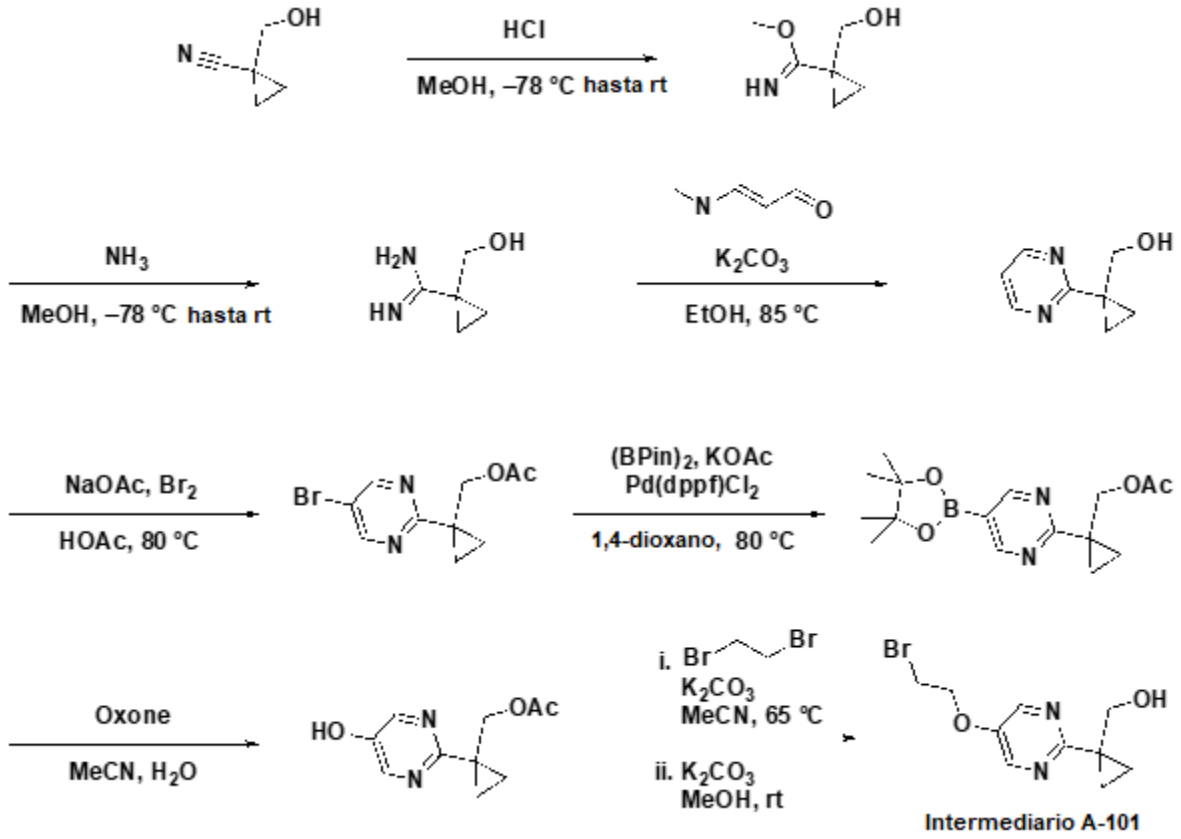
[0876] Una mezcla de 2-(5-bromopirimidin-2-il)-2-metilpropan-1-ol (800 mg, 3,46 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,32 g, 5,19 mmol), KOAc (1,02 g, 10,4 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (253 mg, 346 µmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 (3x), y luego la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h en atmósfera de N_2. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró al vacío para dar 2-metil-2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-1-ol, que se llevó al paso siguiente sin purificación adicional. MS = 197,2 $[M - C_6H_{10}+H]^+$.

Paso 4: 2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)pirimidin-5-ol

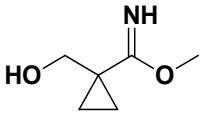


[0877] A un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con una barra agitadora magnética y un termómetro en una atmósfera de N_2 se le añadió 2-metil-2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-1-ol (960 mg, 3,45 mmol), K_2CO_3 (1,19 g, 8,63 mmol) y DCM (10 mL). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió en porciones H_2O_2 al 30% en H_2O (1,16 mL, 12,1 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de solución de Na_2SO_3 acuoso saturado (20 mL), y luego la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Waters Xbridge OBD C_{18}, 20% MeCN:10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2- il)pirimidin-5-ol (**Intermediario A-100**). MS = 169,2 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario A-101

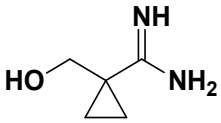


Paso 1: 1-(hidroximetil)ciclopropanocarboximidato de metilo



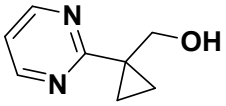
[0878] Se burbujeó HCl gaseoso en una solución de 1-(hidroximetil)ciclopropanocarbonitrilo (4,00 g, 41,2 mmol) en MeOH (40 mL) a –78 °C durante 20 min. Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se concentró al vacío para dar 1-(hidroximetil)ciclopropanocarboximidato de metilo, que se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. MS= 130,0 $[M+H]^+$.

Paso 2: 1-(hidroximetil)ciclopropanocarboxamidina



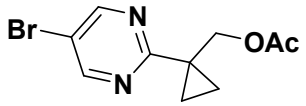
[0879] Se burbujeó NH_3 gaseoso en una solución de 1-(hidroximetil)ciclopropanocarboximidato de metilo (6,00 g, 46,5 mmol) en MeOH (60 mL) a –78 °C durante 10 min. Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se concentró al vacío para dar 1-(hidroximetil)ciclopropanocarboxamidina, que se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. MS = 115,2 $[M+H]^+$.

Paso 3: [1-(pirimidin-2-il)ciclopropil]metanol



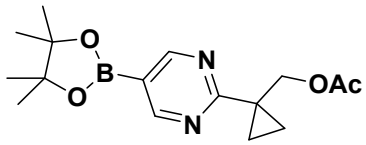
[0880] Una mezcla de 1-(hidroximetil)ciclopropanocarboxamidina (5,50 g, 48,2 mmol), (*E*)-3-(dimetilamino)prop-2-enal (4,54 g, 45,8 mmol) y K_2CO_3 (13,3 g, 96,4 mmol) en EtOH (50 mL) se agitó a 85 °C durante 15 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (60 mL) a 0 °C, y después se extrajo con EtOAc (4 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL x 2), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (cartucho Biotage 40 g, 0–50% EtOAc/Éter de petróleo) para dar [1-(pirimidin-2-il)ciclopropil]metanol. MS= 151,2 $[M+H]^+$.

Paso 4: acetato de [1-(5-bromopirimidin-2-il)ciclopropil]metilo



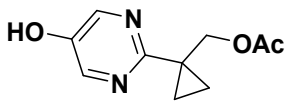
[0881] A una solución de (1-pirimidin-2-ilciclopropil)metanol (1,00 g, 6,66 mmol) en HOAc (10 mL) se le añadió NaOAc (655 mg, 7,99 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C, se añadió Br_2 (1,60 g, 9,99 mmol), y la reacción se agitó a 80 °C durante 3 h. Después de enfriar a 0°C, la mezcla de reacción se inactivó mediante adición de H_2O (20 mL). La mezcla se ajustó a pH = 8 mediante la adición lenta de NaOH sólido, y luego se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (cartucho Biotage 12 g, 0–20% EtOAc/Éter de petróleo) para dar acetato de [1-(5-bromopirimidin-2-il)ciclopropil]metilo. MS = 271,0 / 272,9 $[M+H]^+$.

Paso 5: acetato de {1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]ciclopropil}metilo



[0882] Una mezcla de acetato de [1-(5-bromopirimidin-2-il)ciclopropil]metilo (500 mg, 1,84 mmol), bis(pinacolato)diboro (609 mg, 2,40 mmol), KOAc (543 mg, 5,53 mmol), y $Pd(dppf)Cl_2$ (67,5 mg, 92,2 µmol) en 1,4-dioxano (15 mL) se desgasificó y se purgó con (N_2 3x), y luego la mezcla se agitó a 80 °C durante 15 h en atmósfera de N_2. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para dar acetato de {1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]ciclopropil}metilo, que se llevó al paso siguiente sin purificación adicional. MS= 319,3 $[M+H]^+$.

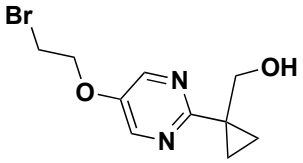
Paso 6: acetato de [1-(5-hidroxipirimidin-2-il)ciclopropil]metilo



[0883] A una solución de acetato de {1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]ciclopropil}metilo (800 mg, 2,51 mmol) en MeCN (10 mL) y H_2O (10 mL) se le añadió Oxone (1,85 g, 3,01 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de enfriar hasta 0 °C, la mezcla de

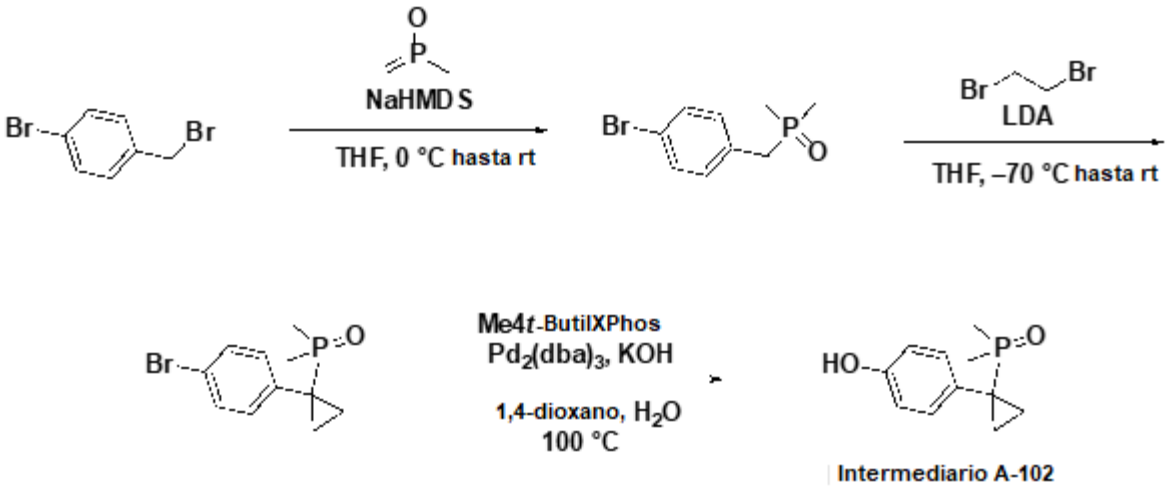
reacción se inactivó mediante adición de Na_2SO_3 acuoso saturado (15 mL), y después se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (cartucho Biotage 12 g, 0–50% EtOAc/Éter de petróleo) para dar acetato de [1-(5-hidroxipirimidin-2-il)ciclopropil]metilo MS = 209,2 $[M+H]^+$.

Paso 7: {1-[5-(2-bromoetoxi)pirimidin-2-il]ciclopropil}metanol

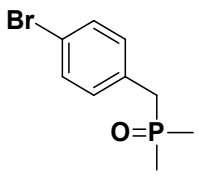


[0884] A una solución de acetato de [1-(5-hidroxipirimidin-2-il)ciclopropil]metilo (400 mg, 1,92 mmol) en MeCN (5 mL) se le añadió K_2CO_3 (1,06 g, 7,68 mmol) y 1,2-dibromoetano (5,79 mL, 76,8 mmol). La mezcla se agitó a 65 °C durante 15 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió MeOH (10 mL) y K_2CO_3 adicional (1,06 g, 7,68 mmol), y la reacción se agitó durante 2 h. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar [{1-[5-(2-bromoetoxi)pirimidin-2-il]ciclopropil}metanol (**Intermediario 101**), que se usó en el paso posterior sin purificación adicional. MS = 273,2 / 275,1 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario A-102



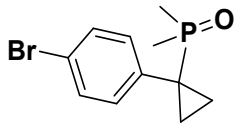
Paso 1: 1-bromo-4-[(dimetilfosforil)metil]benceno



[0885] En un matraz de fondo redondo de tres bocas con una barra de agitación magnética y un termómetro, se añadió gota a gota NaHMDS 1,0 M en THF (96,0 mL, 96,0 mmol) a una solución a 0 °C de metilfosfonoilmetano (6,87 g, 88,2 mmol) en THF (200 mL). La mezcla se agitó a 0°C durante 15 min, y después se añadió gota a gota una solución de 1-bromo-4-(bromo metil)benceno (20,0 g, 80,0 mmol) en THF

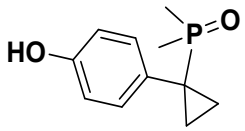
(25 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se inactivó con H_2O (200 mL) y se extrajo con DCM (5 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 y se filtraron, y el disolvente se removió al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 80 g, 0–10 % MeOH/EtOAc) para dar 1-bromo-4-[(dimetilfosforil)metil]benceno. MS = 247,0 / 249,0 $[M+H]^+$.

Paso 2: 1-bromo-4-[1-(dimetilfosforil)ciclopropil]benceno



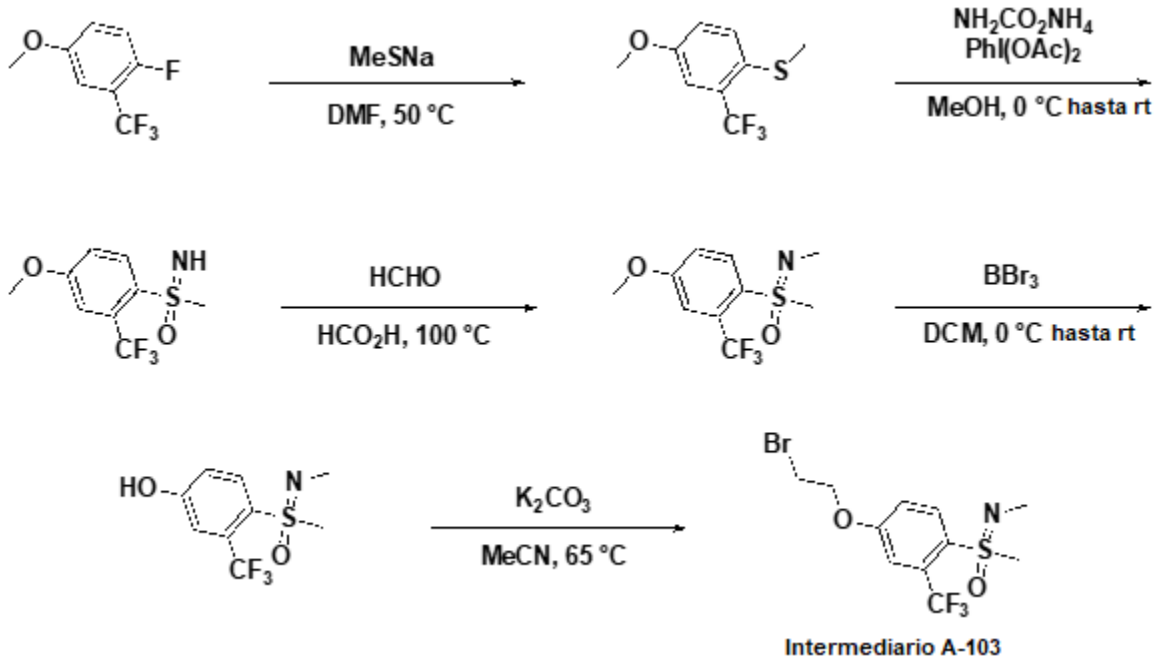
[0886] A un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con una barra de agitación magnética y un termómetro en una atmósfera de N_2 se le añadió 1-bromo-4-(dimetilfosforilmetil)benceno (3,00 g, 12,1 mmol) y THF recién destilado (40 mL). La mezcla se enfrió hasta –70 °C y se añadió gota a gota LDA 2,0 M en THF (13,4 mL, 13,4 mmol). La mezcla se agitó durante 10 min a –70 °C, luego se añadió 1,2-dibromoetano (3,42 g, 18,1 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La reacción se enfrió hasta 0 °C, se inactivó con H_2O (15 mL), y después se agitó a 0°C durante 10 min. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex Luna C_{18}, 25–55% MeCN:10 mM TFA en H_2O) para dar 1-bromo-4-[1-(dimetilfosforil)ciclopropil]benceno. MS = 273,1 / 275,1 $[M+H]^+$.

Paso 3: 4-[1-(dimetilfosforil)ciclopropil]fenol

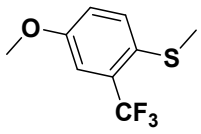


[0887] Una mezcla de 1-bromo-4-(1-dimetilfosforilciclopropil)benceno (350 mg, 1,28 mmol), diterc-butil-[2,3,4,5-tetrametil-6-(2,4,6-triisopropilfenil)fenil]fosfano (61,6 mg, 128 µmol), $Pd_2(dba)_3$ (23,5 mg, 25,6 µmol) and KOH (216 mg, 3,84 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y H_2O (2 mL) se desgasificó y purgó con N_2 (3x). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex Luna C_{18}, 1–45% MeCN:10 mM TFA in H_2O) para dar 4-[1-(dimetilfosforil)ciclopropil]fenol (Intermediario A-102). MS = 211,0 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario A-103

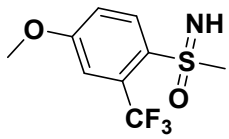


Paso 1: 4-metoxi-1-(metilsulfanil)-2-(trifluorometil)benceno



[0888] Una mezcla de 1-fluoro-4-metoxi-2-(trifluorometil)benceno (10,0 g, 51,5 mmol) y metanotiolato de sodio (5,42 g, 77,3 mmol) en DMF (100 mL) se agitó a 50 °C durante 16 h. Después de enfriar a 0°C, la mezcla de reacción se inactivó mediante adición de H_2O (150 mL), y después se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (3 x 150 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 4-metoxi-1-(metilsulfanil)-2-(trifluorometil)benceno, que se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).

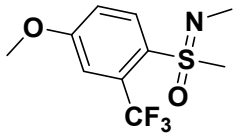
Paso 2: imino[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]metil-λ⁶-sulfanona



[0889] A una solución a 0 °C de 4-metoxi-1-(metilsulfanil)-2-(trifluorometil)benceno (10,5 g, 47,3 mmol) y $NH_2CO_2NH_4$ (14,8 g, 189 mmol) en MeOH (150 mL) se le añadió $PhI(OAc)_2$ (38,1 g, 118 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (300 mL) y luego se concentró a presión reducida para remover el MeOH. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 120 g, 0–70% EtOAc/Éter de petróleo) para dar imino[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]metil-λ⁶-sulfanona. ^{1}H

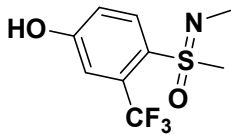
NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,22 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,47 – 7,36 (m, 2H), 4,43 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,07 (s, 3H).

Paso 3: {[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil](metil)oxo-λ⁶-sulfanilideno}(metil)amina



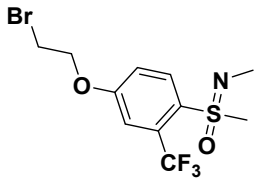
[0890] A una solución de imino[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]metil-λ⁶-sulfanona (4,00 g, 15,8 mmol) en HCOOH (40 mL) se le añadió HCHO al 37 % en H_2O (6,41 g, 79,0 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta 0 °C, la mezcla de reacción se inactivó mediante adición de H_2O (100 mL), y después se ajustó a pH = 7 mediante la adición gota a gota de solución de Na_2CO_3 acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar {[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil](metil)oxo-λ⁶-sulfanilideno}(metil)amina, que se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. MS = 268,1 $[M+H]^+$.

Paso 4: 4-[metil(metilimino)oxo-λ⁶-sulfanil]-3-(trifluorometil)fenol



[0891] A una solución a 0 °C de {[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil](metil)oxo-λ⁶-sulfanilideno}(metil)amina (2,50 g, 9,35 mmol) en DCM (30 mL) se le añadió BBr_3 (7,21 mL, 74,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se inactivó con la adición lenta de MeOH (200 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con H_2O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (6 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 4-[metil(metilimino)oxo-λ⁶-sulfanil]-3-(trifluorometil)fenol, que se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. MS = 254,1 $[M+H]^+$.

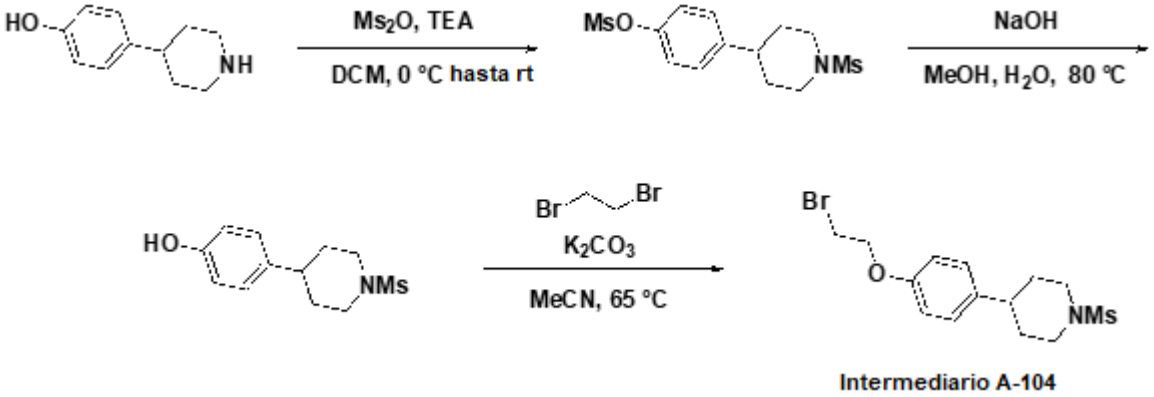
Paso 5: {[4-(2-bromoetoxi)-2-(trifluorometil)fenil](metil)oxo-λ⁶-sulfanilideno}(metil)amina



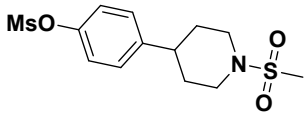
[0892] Una mezcla de 4-[metil(metilimino)oxo-λ⁶-sulfanil]-3-(trifluorometil)fenol (2,00 g, 7,90 mmol), 1,2-dibromoetano (59,4 g, 316 mmol) y K_2CO_3 (8,73 g, 63,2 mmol) en MeCN (20 mL) se agitó a 65 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 20 g, 0–90% EtOAc/Éter de petróleo) para dar {[4-(2-bromoetoxi)-2-

(trifluorometil)fenil](metil)oxo-λ⁶-sulfanilideno}(metil)amine (**Intermediario A-103**). MS = 360,0 / 362,0 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario A-104

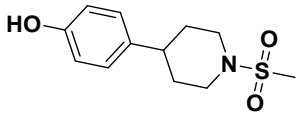


Paso 1: metanosulfonato de 4-(1-metanosulfonilpiperidin-4-il)fenilo



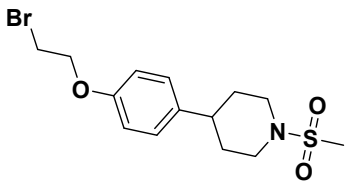
[0893] A una solución a 0 °C de clorhidrato de 4-(4-piperidil)fenol (1,00 g, 4,68 mmol) y TEA (1,42 g, 14,0 mmol) en DCM (10 mL) se le añadió Ms_2O (1,63 g, 9,36 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante adición de H_2O (15 mL) y se extrajo con DCM (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar metanosulfonato de 4-(1-metanosulfonilpiperidin-4-il)fenilo, que se llevó al siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 2: 4-(1-metanosulfonilpiperidin-4-il)fenol



[0894] A una solución de metanosulfonato de [4-(1-metilsulfonil-4-piperidil)fenilo] (1,30 g, 3,90 mmol) en MeOH (15 mL) y H_2O (10 mL) se le añadió NaOH (1,19 g, 29,6 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para remover el MeOH y luego se ajustó a pH = 1 mediante la adición gota a gota de HCl acuoso 3,0 M. El sólido precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó al vacío para dar 4-(1-metanosulfonilpiperidin-4-il)fenol, que se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. MS = 256,2 $[M+H]^+$.

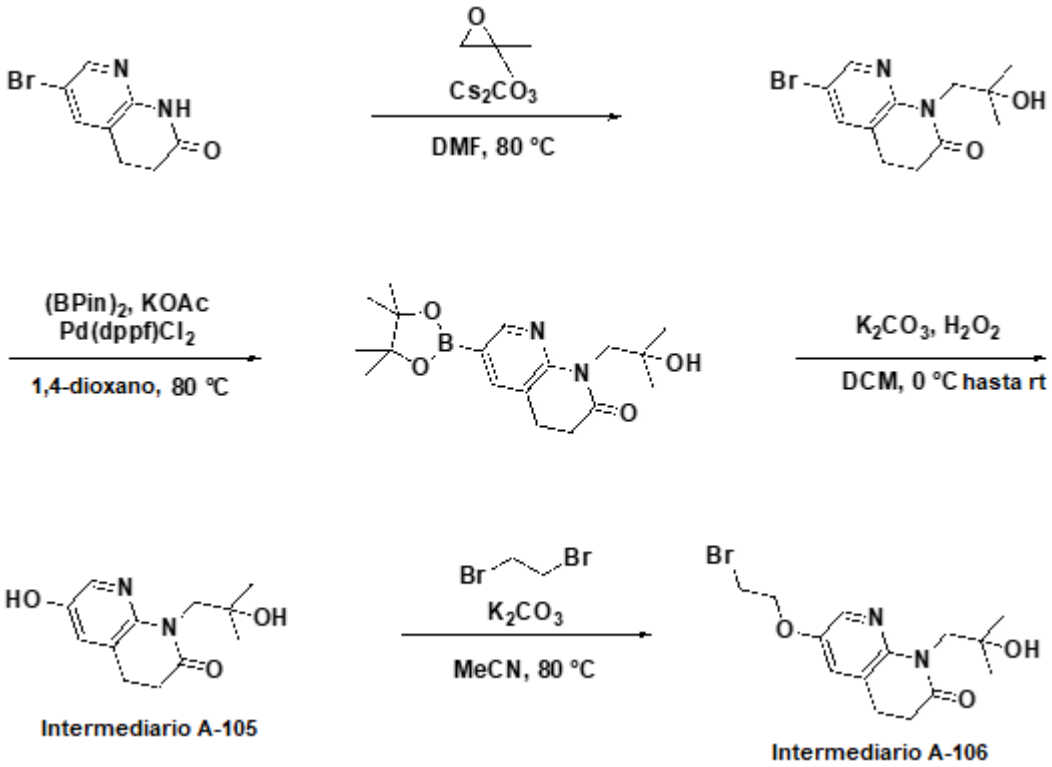
Paso 3: 4-[4-(2-bromoetoxi)fenil]-1-metanosulfonilpiperidina



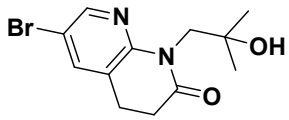
[0895] Una mezcla de 4-(1-metanosulfonilpiperidin-4-il)fenol (600 mg, 2,35 mmol),1,2-dibromoetano

(17,7 g, 94,0 mmol) y K_2CO_3 (1,95 g, 14,1 mmol) en MeCN (10 mL) se agitó a 65 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó mediante adición de H_2O (15 mL), después se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 12 g, 0–65% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 4-[4-(2-bromoetoxi)fenil]-1-metanosulfonilpiperidina (**Intermediario A-104**). MS = 364,1 / 362,1 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para Intermediarios A-105 y A-106

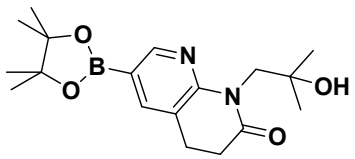


Paso 1: 6-bromo-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-oneridin-2 –ona



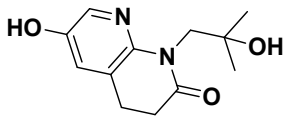
[0896] Una mezcla de 6-bromo-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona (2,00 g, 8,81 mmol), 2,2-dimetiloxirano (1,27 g, 17,6 mmol) y Cs_2CO_3 (4,30 g, 13,2 mmol) en DMF (30 mL) se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar a 0°C, la mezcla de reacción se inactivó mediante adición de H_2O (100 mL), y después se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 50 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 12 g, 0–30% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 6-bromo-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona. MS= 298,9 / 300,9 $[M+H]^+$.

Paso 2: 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona



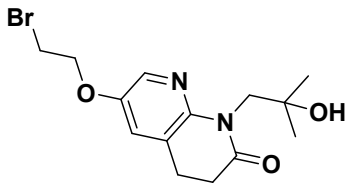
[0897] Una mezcla de 6-bromo-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona (900 mg, 3,01 mmol), bis(pinacolato)diboro (917 mg, 3,61 mmol), KOAc (591 mg, 6,02 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2 \bullet CH_2Cl_2$ (246 mg, 301 µmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se desgasificó y purgó con N_2 (3x), y después la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 12 g, 0–50% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona. MS= 347,3 $[M+H]^+$.

Paso 3: 6-hidroxi-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona



[0898] A una solución a 0 °C de 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona (800 mg, 2,31 mmol) y K_2CO_3 (639 mg, 4,62 mmol) en DCM (10 mL) se le añadió H_2O_2 al 30% en H_2O (0,577 mL, 6,00 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de enfriar hasta 0 °C, la mezcla de reacción se inactivó mediante adición de Na_2SO_3 acuoso saturado (20 mL). La mezcla se diluyó con H_2O (20 mL) y se ajustó a pH = 6 con la adición gota a gota de solución de HCl acuoso 4,0 M. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 10 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 12 g, 0–100% EtOAc/Éter de petróleo) para dar un producto bruto. El producto bruto se trituró adicionalmente con éter de petróleo (10 mL) a temperatura ambiente durante 10 min y luego se filtró para dar 6-hidroxi-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona (**Intermediario A-105**). MS= 237,2 $[M+H]^+$.

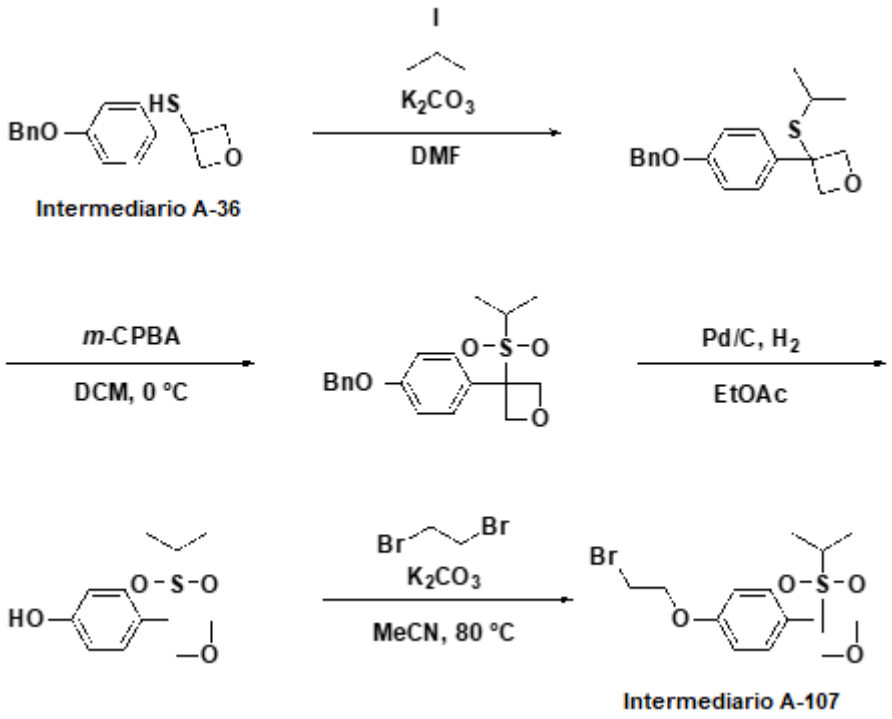
Paso 4: 6-(2-bromoetoxi)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona



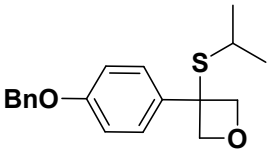
[0899] A una solución de 6-hidroxi-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona (190 mg, 804 µmol) en MeCN (0,5 mL) se le añadió K_2CO_3 (111 mg, 804 µmol) y 1,2-dibromoetano (6,04 g, 32,2 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 4 g, 0–100% EtOAc/Éter de petróleo) para dar

6-(2-bromoetoxi)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-nftiridin-2-ona (**Intermediario A-106**). MS = 343,1 / 345,1 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario A-107

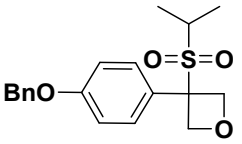


Paso 1: 3-[4-(benciloxi)fenil]-3-(propan-2-ilsulfanil)oxetano



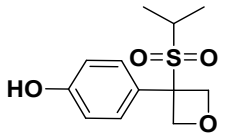
[0900] A una solución de 3-[4-(benciloxi)fenil]oxetano-3-tiol (**Paso 3, Intermediario A-36,** 1,00 g, 3,67 mmol) en DMF (10 mL) se le añadió K_2CO_3 (761 mg, 5,51 mmol) y 2-yodopropano (1,87 g, 11,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de enfriar a 0°C, la mezcla de reacción se inactivó mediante adición de agua (10 mL) y después se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 15 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 12 g, 0–20% EtOAc:éter de petróleo) para dar 3-[4-(benciloxi)fenil]-3-(propan-2-ilsulfanil)oxetano. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,44 – 7,31 (m, 5H), 7,24 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,09 (s, 2H), 5,05 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,74 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,44 – 2,39 (m, 1H), 1,02 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

Paso 2: 3-[4-(benciloxi)fenil]-3-(propano-2-sulfonil)oxetano



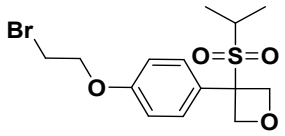
[0901] A una solución a 0 °C de 3-(4-benciloxifenil)-3-isopropilsulfanil-oxetano (1,00 g, 3,18 mmol) en DCM (20 mL) se le añadió *m*-CPBA (1,94 g, 85% pureza, 9,54 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de enfriar hasta 0 °C, la mezcla de reacción se inactivó mediante adición de Na_2SO_3 acuoso saturado (20 mL), y después se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con DCM (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 3-(3-[4-(benciloxi)fenil]-3-(propano-2-sulfonil)oxetano, que se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. MS= 364,1 $[M + NH_4]^+$.

Paso 3: 4-[3-(propano-2-sulfonil)oxetan-3-il]fenol



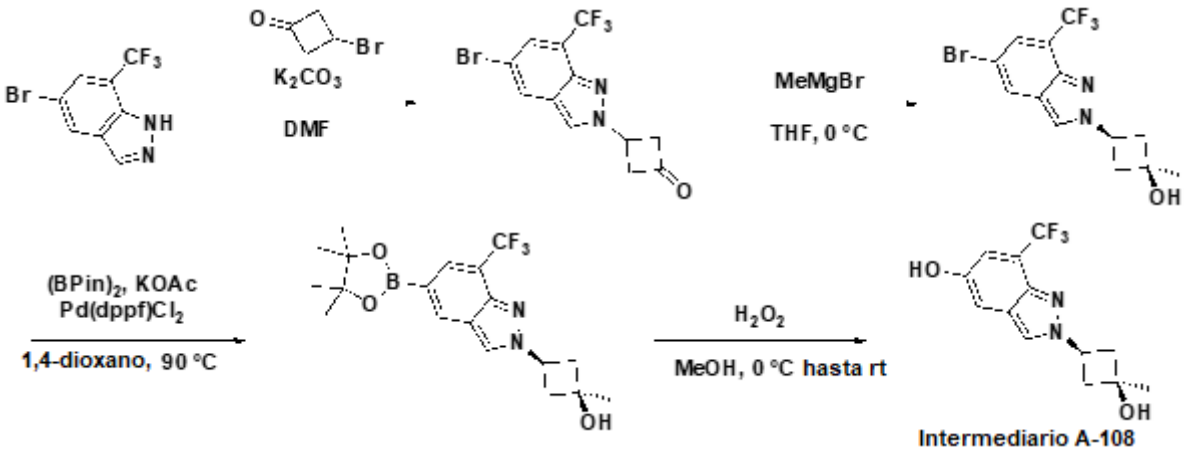
[0902] A una solución de 3-[4-(benciloxi)fenil]-3-(propano-2-sulfonil)oxetano (1,00 g, 2,89 mmol) en EtOAc (20 mL) en una atmósfera de Ar se le añadió Pd/C (2,00 g, 10 % en peso, 1,89 mmol). La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H_2. La mezcla se agitó en H_2 (15 psi) a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para dar 4-[3-(propano-2-sulfonil)oxetan-3-il]fenol, que se llevó al paso posterior sin purificación adicional. MS= 274,1 $[M + NH_4]^+$.

Paso 4: 3-[4-(2-bromoetoxi)fenil]-3-(propano-2-sulfonil)oxetano

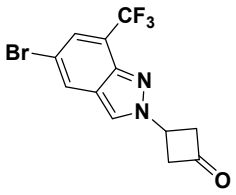


[0903] A una solución de 4-[3-(propano-2-sulfonil)oxetan-3-il]fenol (650 mg, 2,54 mmol) en MeCN (5 mL) se le añadió K_2CO_3 (1,75 g, 12,7 mmol) y 1,2-dibromoetano (19,1 mL, 101 mmol). La mezcla se agitó a 65 °C durante 15 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 12 g, 0–50% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 3-[4-(2-bromoetoxi)fenil]-3-(propano-2-sulfonil)oxetano (**Intermediario A-107**). MS= 380,0 / 382,0 $[M + NH_4]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario A-108

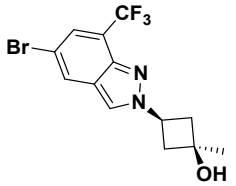


Paso 1: 3-[5-bromo-7-(trifluorometil)-2H-indazol-2-il]ciclobutan-1-ona



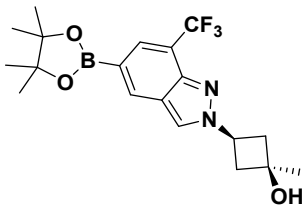
[0904] A una mezcla de 5-bromo-7-(trifluorometil)-1H-indazol (950 mg, 3,58 mmol) y K_2CO_3 (991 mg, 7,17 mmol) en DMF (9 mL) a temperatura ambiente se le añadió 3-bromociclobutan-1-ona (641 mg, 4,30 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla se vertió en agua con hielo (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL).Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cartucho Biotage 50 g, 0–10% EtOAc/DCM) para dar 3-[5-bromo-7-(trifluorometil)-2H-indazol-2-il]ciclobutan-1-ona (2.° isómero eluido). MS = 333,0 / 335,0 $[M+H]^+$.

Paso 2: (*cis*)-3-[5-bromo-7-(trifluorometil)-2H-indazol-2-il]-1-metilciclobutan-1-ol



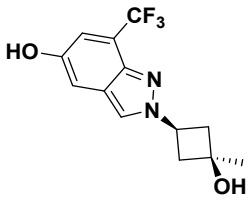
[0905] A una solución de 3-[5-bromo-7-(trifluorometil)-2H-indazol-2-il]ciclobutan-1-ona (995 mg, 2,99 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C se le añadió 3,0 M MeMgBr en Et_2O (1,29 mL, 3,88 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se inactivó con una solución de NH_4Cl saturado (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó dos veces mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 50 g, 0–50% EtOAc/DCM) para dar (*cis*)-3-[5-bromo-7-(trifluorometil)-2H-indazol-2-il]-1-metilciclobutan-1-ol. MS = 349,1 / 351,1 $[M+H]^+$.

Paso 3: (*cis*)-1-metil-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-(trifluorometil)-2H-indazol- 2-il]ciclobutan-1-ol



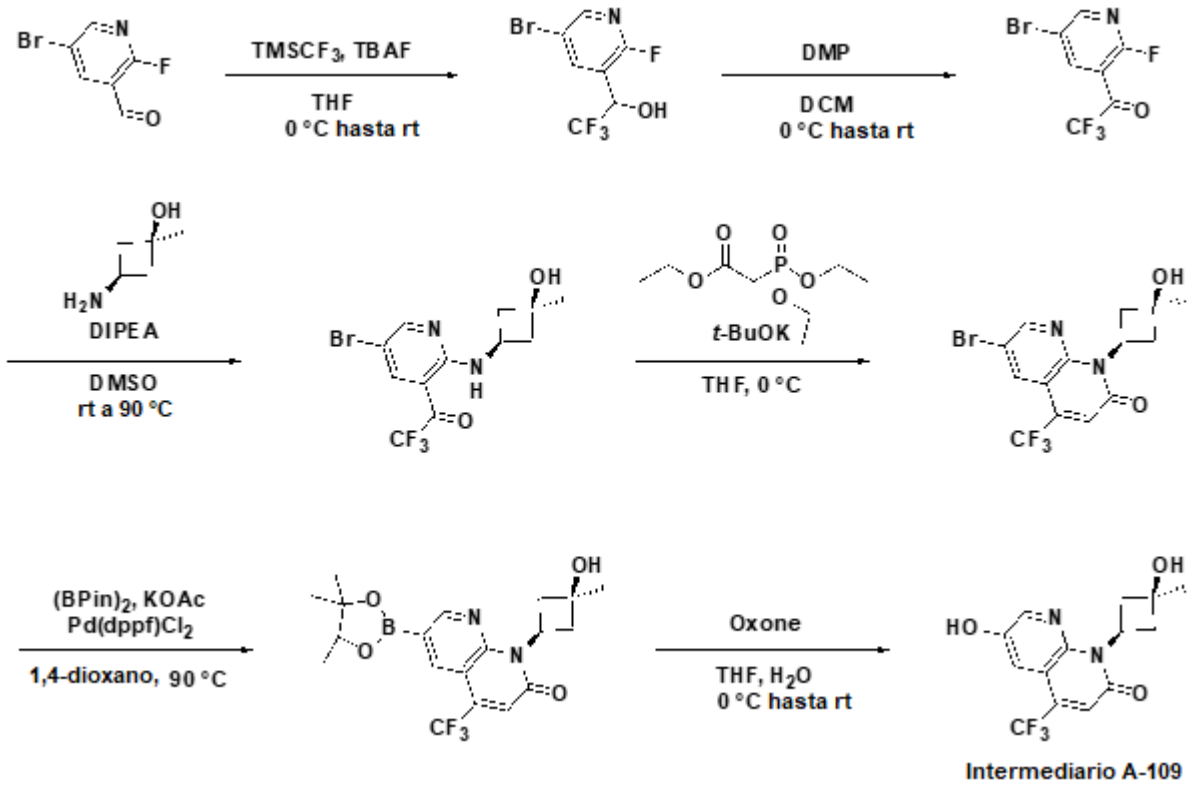
[0906] Una mezcla de (*cis*)-3-[5-bromo-7-(trifluorometil)-2H-indazol-2-il]-1-metilciclobutan-1-ol (800 mg, 2,29 mmol), bis(pinacolato)diboro (756 mg, 2,98 mmol), complejo de Pd(dppf)Cl_2 diclorometano (93,6 mg, 0,115 mmol) y KOAc (450 mg, 4,58 mmol) en 1,4-dioxano (23 mL) se rociaron con N_2 gaseoso y luego se agitó a 90°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc, después se filtró mediante un tapón de celite. El filtrado resultante se concentró y se usó en el paso posterior sin purificación adicional. MS = 397,3 $[M+H]^+$.

Paso 4: 2-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-2H-indazol-5-ol

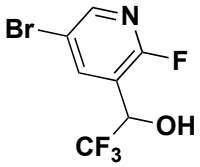


[0907] El residuo bruto del paso anterior se disolvió en MeOH (11 mL) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución de H_2O_2 al 30 % en H_2O (0,585 mL, 5,72 mmol). La mezcla después se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cartucho Biotage 50 g, 0–50% EtOAc/DCM) para dar2-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-2H-indazol-5-ol (**Intermediario A-108**). MS = 287,1 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario A-109

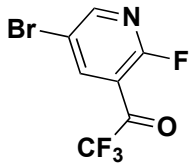


Paso 1: 1-(5-bromo-2-fluoropiridin-3-il)-2.2.2-trifluoroetan-1-ol



[0908] A una mezcla a 0°C de 5-bromo-2-fluoro-piridin-3-carbaldehído (10,0 g, 49,0 mmol) y $TMSCF_3$ (8,36 g, 58,8 mmol) en THF (100 mL) se le añadió gota a gota TBAF 1,0 M en THF (9,80 mL, 9,80 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se diluyó con salmuera (150 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 80 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (cartucho Biotage 120 g, 0–8% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 1-(5-bromo-2-fluoropiridin-3-il)-2.2.2-trifluoroetan-1-ol. MS = 273,8 / 275,8 $[M+H]^+$.

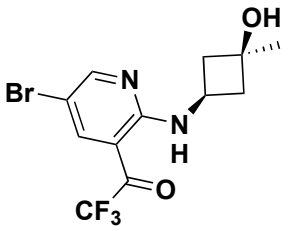
Paso 2: 1-(5-bromo-2-fluoropiridin-3-il)-2.2.2-trifluoroetan-1-ona



[0909] A una mezcla a 0°C de 1-(5-bromo-2-fluoropiridin-3-il)-2.2.2-trifluoroetan-1-ol (12,5 g, 45,6 mmol) en DCM (150 mL) se le añadió periodinano de Dess–Martin (23,2 g, 54,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se inactivó mediante adición de solución de Na_2SO_3 acuoso

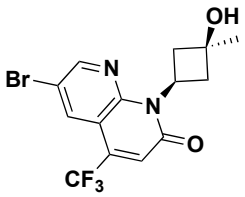
saturado (200 mL) y se extrajo con DCM (2 x 80 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (cartucho Biotage 120 g, 0–25% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 1-(5-bromo-2-fluoropiridin-3-il)-2.2.2-trifluoroetan-1-ona. MS = 289,8 / 291,8 $[M+H_2O+H]^+$.

Paso 3: 1-(5-bromo-2-{[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]amino}piridin-3-il)-2.2.2-trifluoroetan-1-ona



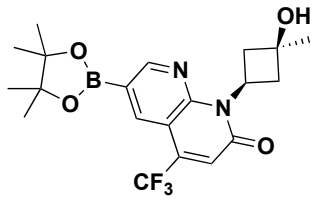
[0910] A una mezcla de 1-(5-bromo-2-fluoropiridin-3-il)-2.2.2-trifluoroetan-1-ona (4,00 g, 14,7 mmol) y (*cis*)-3-amino-1-metilciclobutan-1-ol (2,02 g, 14,7 mmol, sal de HCl) en DMSO (35 mL) se le añadió DIPEA (7,68 mL, 44,1 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 4 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con H_2O (150 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 80 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (cartucho Biotage 80 g, 0–25% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 1-(5-bromo-2-{[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]amino}piridin-3-il)-2.2.2-trifluoroetan-1-ona. MS = 352,9 / 354,8 $[M+H]^+$.

Paso 4: 6-bromo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-4-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona



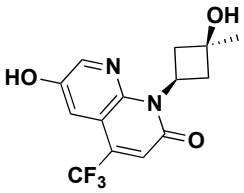
[0911] A una mezcla a 0 °C de 2-dietoxifosforilacetato de etilo (2,22 mL, 11,2 mmol) en THF (40 mL) se le añadió *t*-BuOK (2,10 g, 18,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se enfrió hasta 0 °C. Una solución de 1-(5-bromo-2-{[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]amino}piridin-3-il)-2.2.2-trifluoroetan-1-ona (3,30 g, 9,34 mmol) en THF (25 mL) se añadió gota a gota a la mezcla a 0°C. Después de agitar a 0 °C durante 2 h, la mezcla se inactivó mediante adición de solución de NH_4Cl acuoso saturado (60 mL). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (cartucho Biotage 40 g, 0–17% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 6-bromo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-4-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona. MS = 377,0 / 378,9 $[M+H]^+$.

Paso 5: 1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona



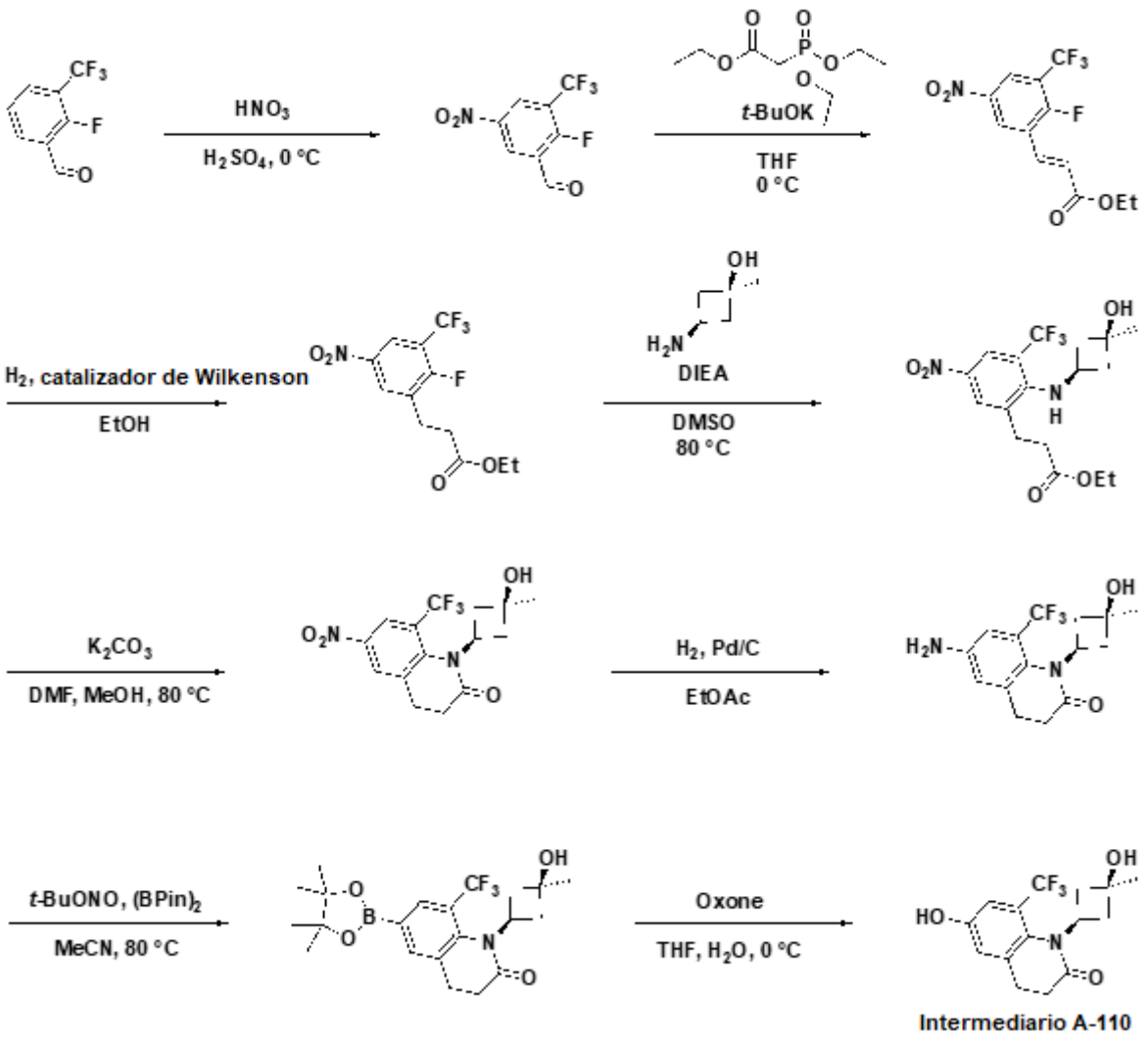
[0912] Una mezcla de 6-bromo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-4-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona (1,30 g, 3,45 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,75 g, 6,89 mmol), KOAc (846 mg, 8,62 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (126 mg, 172 µmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se purgó con N_2 (3x) y se agitó a 90 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, los sólidos se removieron mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 6: 6-hidroxi-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-4-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona

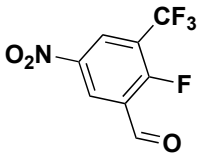


[0913] A una mezcla a 0°C de 1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona (1,50 g, 3,54 mmol) en THF (20 mL) y H_2O (10 mL) se le añadió Oxone (2,61 g, 4,24 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0–10 °C, se inactivó mediante la adición de solución de Na_2SO_3 saturado (60 mL) a 0–10 °C, y se agitó durante 30 min. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (cartucho Biotage 20 g, 0–15% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 6-hidroxi-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-4-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona (**Intermediario A-109**). MS = 315,0 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario A-110

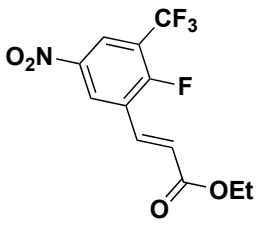


Paso 1: 2-fluoro-5-nitro-3-(trifluorometil)benzaldehído



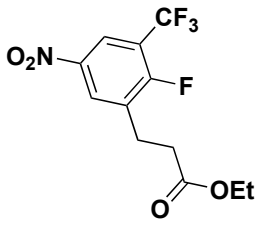
[0914] A un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 mL equipado con una barra de agitación magnética y un termómetro que contiene una solución de 2-fluoro-3-(trifluorometil)benzaldehído (7,19 mL, 52,1 mmol) en H_2SO_4 (50 mL) a –5–0°C se le añadió gota a gota HNO_3 (21,1 mL, 468 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (80 mL), se ajustó a pH = 7 mediante la adición de $NaHCO_3$ sólido, y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 40 g, 0–3% EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar 2-fluoro-5-nitro-3-(trifluorometil)benzaldehído. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,43 (s, 1H), 8,96 (dd, *J* = 5,2, 2,8 Hz, 1H), 8,77 (dd, *J* = 5,6, 2,8 Hz, 1H).

Paso 2: (2*E*)-3-[2-fluoro-5-nitro-3-(trifluorometil)fenil]prop-2-enoato de etilo



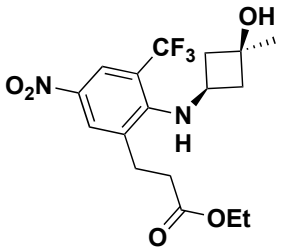
[0915] A una solución a 0°C de 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (13,8 mL, 69,6 mmol) en THF (300 mL) se le añadió *t*-BuOK (8,52 g, 75,9 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Una solución de 2-fluoro-5-nitro-3-(trifluorometil)benzaldehído (15,0 g, 63,3 mmol) en THF (30 mL) se le añadió a la mezcla a 0 °C, y la reacción se dejó templar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante adición de H_2O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 80 g, 0–10% EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar (2*E*)-3-[2-fluoro-5-nitro-3-(trifluorometil)fenil]prop-2-enoato de etilo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,66 (dd, *J* = 5,6, 2,8 Hz, 1H), 8,53 (dd, *J* = 5,6, 2,8 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 4,33 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,37 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Paso 3: 3-[2-fluoro-5-nitro-3-(trifluorometil)fenil]propanoato de etilo



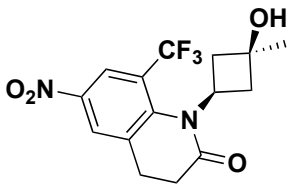
[0916] A una solución de (2*E*)-3-[2-fluoro-5-nitro-3-(trifluorometil)fenil]prop-2-enoato de etilo (8,00 g, 26,0 mmol) en EtOH (200 mL) se le añadió clorotris(trifenilfosfina)rodio(I) (1,20 g, 1,30 mmol). La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 (3x). La mezcla se agitó en H_2 (15 psi) a temperatura ambiente durante 1 h. Se removieron los sólidos mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 12 g, 0–8% EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar 3-[2-fluoro-5-nitro-3-(trifluorometil)fenil]propanoato de etilo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,42 (s, 1H), 8,41 (s 1H), 4,19–4,13 (m, 2H), 3,13 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,73 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Paso 4: 3-(5-nitro-2-{[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]amino}-3-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo



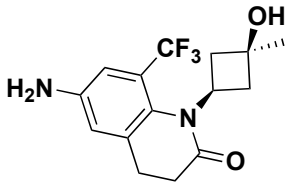
[0917] A una solución de 3-[2-fluoro-5-nitro-3-(trifluorometil)fenil]propanoato de etilo (7,00 g, 22,6 mmol) en DMSO (100 mL) se le añadió (*cis*)-3-amino-1-metilciclobutan-1-ol (3,43 g, 24,9 mmol, sal de HCl) y DIEA (11,8 mL, 67,9 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (80 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 80 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (cartucho Biotage 40 g, 0–10% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 3-(5-nitro-2-{[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]amino}-3-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo. MS = 391,1 $[M+H]^+$.

Paso 5: 6-nitro-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-8-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona



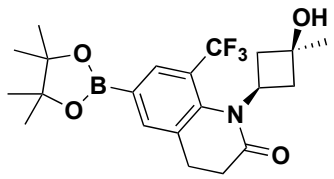
[0918] A una solución de 3-(5-nitro-2-{[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]amino}-3-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo (7,00 g, 17,9 mmol) en DMF (80 mL) y MeOH (10 mL) se le añadió K_2CO_3 (7,44 g, 53,8 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (cartucho Biotage 40 g, 10–27% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 6-nitro-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-8-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona. MS = 345,1 $[M+H]^+$.

Paso 6: 6-amino-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-8-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona



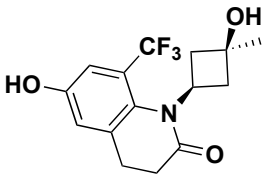
[0919] A una solución de 6-nitro-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-8-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona (3,00 g, 8,71 mmol) en EtOAc (60 mL) en atmósfera de N_2 se le añadió Pd/C (244 mg, 10 % en peso, 0,231 mmol). La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 (3x). La mezcla se agitó en H_2 (15 psi) a temperatura ambiente durante 12 h. Los sólidos se removieron mediante filtración, y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 6-amino-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-8-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS = 315,1 $[M+H]^+$.

Paso 7: 1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-8-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona



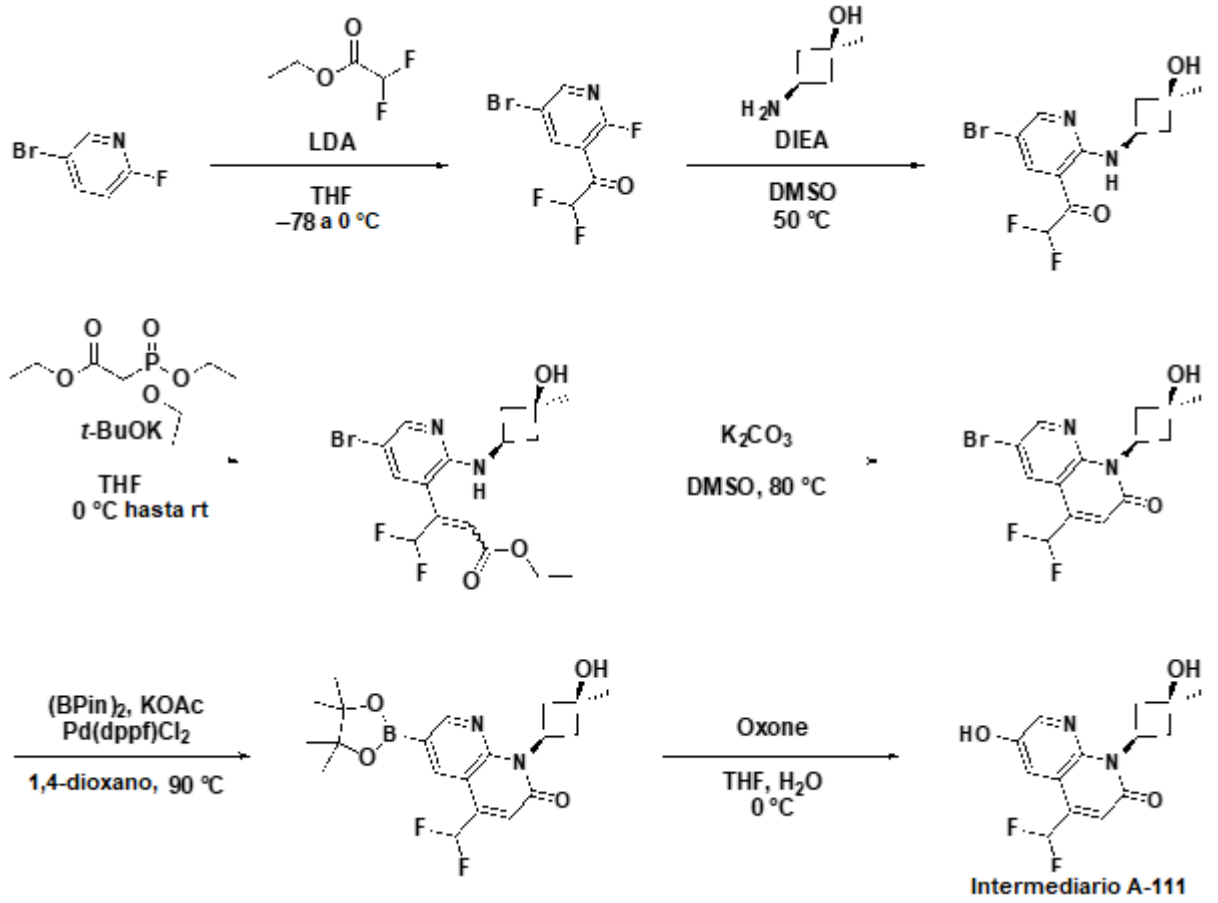
[0920] A una solución de 6-amino-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-8-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona (1,00 g, 3,18 mmol) en MeCN (10 mL) en atmósfera de N_2 se le añadió bis(pinacolato)diboro (970 mg, 3,82 mmol) y nitrito de *terc*-butilo (492 mg, 4,77 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-8-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. MS = 426,1 $[M+H]^+$.

Paso 8: 6-hidroxi-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-8-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona

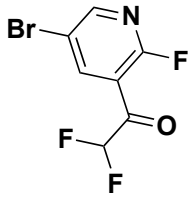


[0921] A una solución de 1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-8-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona (800 mg, 1,88 mmol) en THF (9 mL) y H_2O (3 mL) se le añadió Oxone (1,16 g, 1,88 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante adición de Na_2SO_3 acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 6-hidroxi-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-8-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona (**Intermediario A-110**), que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. MS = 316,0 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario A-111

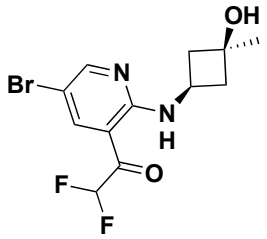


Paso 1: 1-(5-bromo-2-fluoropiridin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ona



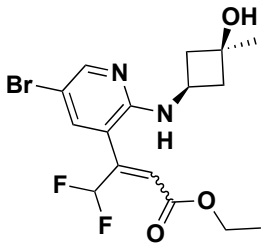
[0922] A una mezcla a –78 °C de 5-bromo-2-fluoro-piridina (2,92 mL, 28,4 mmol) en THF (45 mL) en una atmósfera de N_2 se le añadió LDA 2,0 M en THF (17,1 mL, 34,1 mmol). La mezcla se agitó a –78 °C durante 30 min en una atmósfera de N_2, después se añadió gota a gota una solución de 2,2-difluoroacetato de etilo (5,29 g, 42,6 mmol) en THF (5 mL). La mezcla se agitó a –78 °C durante otras 2 h en atmósfera de N_2, después se templó hasta 0 °C. La mezcla de reacción se inactivó mediante adición de solución de NH_4Cl acuoso saturado (50 mL) y después se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (cartucho Biotage 40 g, 0–20% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 1-(5-bromo-2-fluoropiridin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ona. MS = 272,0 / 273,9 $[M+H+H_2O]^+$.

Paso 2: 1-(5-bromo-2-{[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]amino}piridin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ona



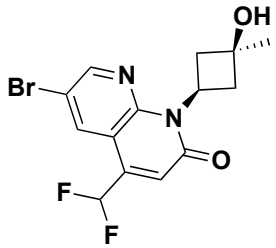
[0923] A una solución de 1-(5-bromo-2-fluoropiridin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ona (1,80 g, 7,09 mmol) y (*cis*)-3-amino-1-metilciclobutan-1-ol (1,07 g, 7,80 mmol, sal de HCl) en DMSO (20 mL) se le añadió DIEA (4,94 mL, 28,4 mmol). La mezcla se agitó a 50°C durante 2 h, después se enfrió hasta 0 °C, se inactivó con H_2O (20 mL), y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (cartucho Biotage 20 g, 0–30% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 1-(5-bromo-2-{[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]amino}piridin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ona. MS **=** 335,0 / 336,9 $[M+H]^+$.

Paso 3: 3-(5-bromo-2-{[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]amino}piridin-3-il)-4,4-difluorobut-2-enoato



[0924] A una mezcla a 0 °C de 2-dietoxifosforilacetato de etilo (803 mg, 3,58 mmol) en THF (10 mL) se le añadió *t*-BuOK (670 mg, 5,97 mmol). La mezcla se dejó templar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h, después se enfrió hasta 0 °C y se añadió una solución de 1-(5-bromo-2-{[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]amino}piridin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ona (1,00 g, 2,98 mmol) en THF (3 mL) se añadió gota a gota. Después, la mezcla se agitó a 0°C durante 2 h, después se inactivó mediante adición de H_2O (15 mL), y se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (cartucho Biotage 20 g, 0–40% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 3-(5-bromo-2-{[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]amino}piridin-3-il)-4,4-difluorobut-2-enoato de etilo. MS **=** 405,0 / 407,0 $[M+H]^+$.

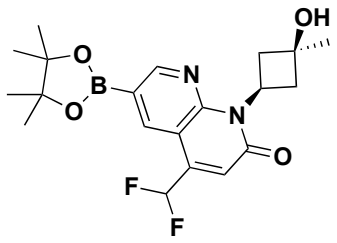
Paso 4: 6-bromo-4-(difluorometil)-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona



[0925] A una mezcla de 3-(5-bromo-2-{[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]amino}piridin-3-il)-4,4-difluorobut-

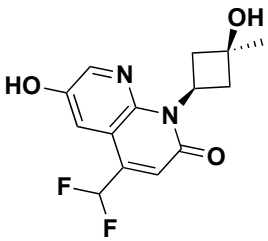
2-enoato de etilo (730 mg, 1,80 mmol) en DMSO (10 mL) se le añadió K_2CO_3 (747 mg, 5,40 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (cartucho Biotage 12 g, 0–35% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 6-bromo-4-(difluorometil)-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona. MS **=** 359,0 / 361,0 $[M+H]^+$.

Paso 5: 4-(difluorometil)-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona



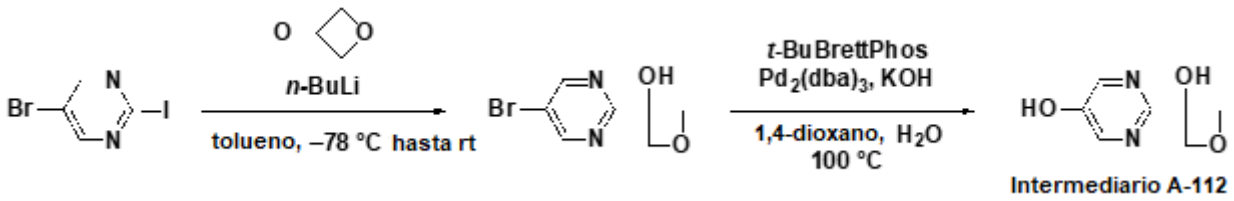
[0926] Una mezcla de 6-bromo-4-(difluorometil)-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona (300 mg, 835 µmol), bis(pinacolato)diboro (318 mg, 1,25 mmol), KOAc (205 mg, 2,09 mmol) y Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2 (34,1 mg, 41,8 µmol) en 1,4-dioxano (4 mL) se desgasificó y purgó con N_2 (3x), y después se agitó a 90 °C durante 12 h en atmósfera de N_2. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, los sólidos se removieron mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 4-(difluorometil)-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 6: 4-(difluorometil)-6-hidroxi-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona

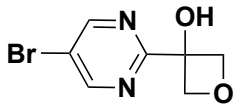


[0927] A una solución a 0 °C de 4-(difluorometil)-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona (400 mg, 985 µmol) en THF (5 mL) y H_2O (2 mL) se le añadió Oxone (424 mg, 689 µmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, y después se inactivó con solución de Na_2SO_3 acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (cartucho Biotage 4 g, 0–40% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 4-(difluorometil)-6-hidroxi-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona (**Intermediario A-111**). MS **=** 297,0 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario A-112

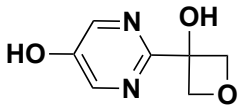


Paso 1: 3-(5-bromopirimidin-2-il)oxetan-3-ol



[0928] A una mezcla a –78 °C de 5-bromo-2-yodo-pirimidina (5,00 g, 17,6 mmol) en tolueno (40 mL) en una atmósfera de N_2 se le añadió *n*-BuLi 2,5 M en *n*-hexano (7,37 mL, 18,4 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a –78 °C durante 30 min en una atmósfera de N_2 y después se añadió gota a gota una solución de oxetan-3-ona (1,52 g, 21,1 mmol) en tolueno (20 mL). La mezcla resultante se agitó a –78 °C durante 30 min y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, se inactivó mediante adición de solución de NH_4Cl acuoso saturado (50 mL), y después se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (cartucho Biotage 40 g, 100% EtOAc) para dar 3-(5-bromopirimidin-2-il)oxetan-3-ol. MS **=** 231,0 / 233,0 $[M+H]^+$.

Paso 2: 2-(3-hidroxioxetan-3-il)pirimidin-5-ol



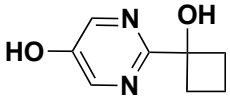
[0929] Una mezcla de 3-(5-bromopirimidin-2-il)oxetan-3-ol (1,00 g, 4,33 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (79,3 mg, 86,6 µmol), KOH (729 mg, 13,0 mmol) y diterc-butil-[2,3,4,5-tetrametil-6-(2,4,6-triisopropilfenil)fenil]fosfano (208 mg, 433 µmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y H_2O (5 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 (3x) y luego se agitó a 100 °C durante 4 h en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó mediante adición de H_2O (20 mL), y después se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 25 g, 0–100% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 2-(3-hidroxioxetan-3-il)pirimidin-5-ol (**Intermediario A-112**). MS **=**169,1 $[M+H]^+$.

[0930] Los siguientes intermediarios en la Tabla 11.2 se prepararon según procedimientos análogos a los descritos para el **Intermediario A-112** usando los materiales de partida apropiados.

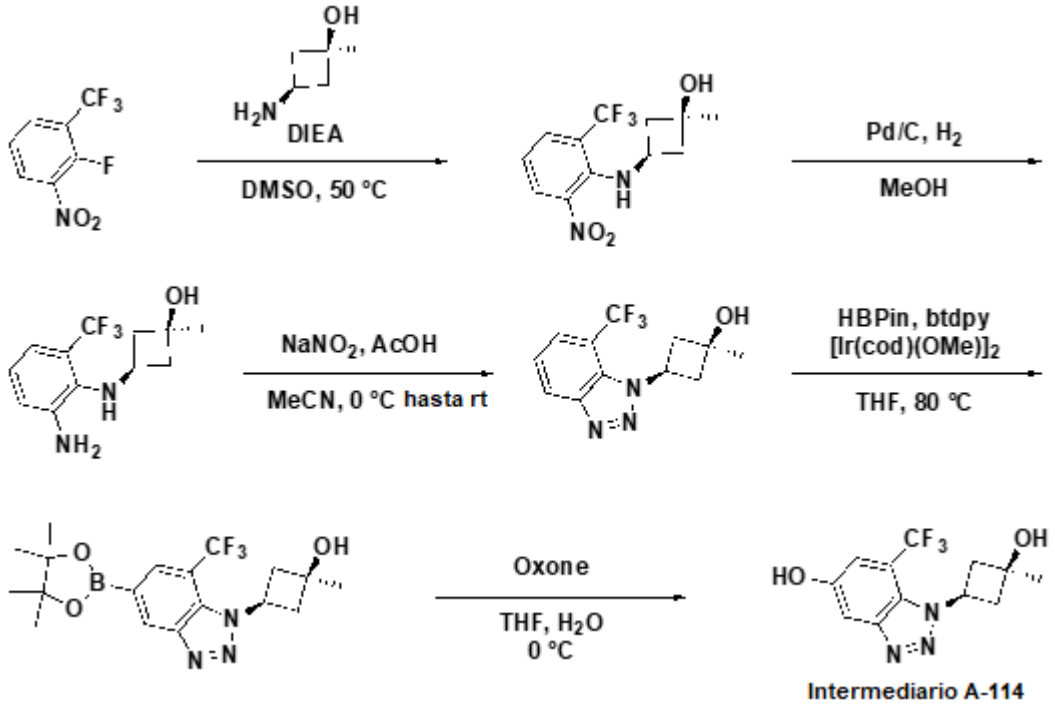
Procedimiento General para el Intermediario A-113

Tabla 11.2

Intermediario	Estructura	Nombre IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$

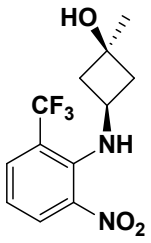
A-113		2-(1-hidroxiciclobutil)pirimidin-5-ol	Calculado 167,1 Encontrado 167,1

Procedimiento General para el Intermediario A-114



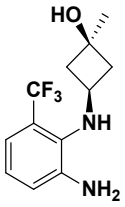
Intermediario A-114

Paso 1: (*cis*)-1-metil-3-{[2-nitro-6-(trifluorometil)fenil]amino}ciclobutan-1-ol



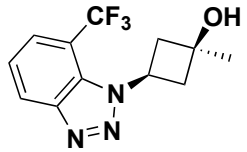
[0931] Una mezcla de 2-fluoro-1-nitro-3-(trifluorometil)benceno (1,50 g, 7,17 mmol), DIEA (3,71 g, 28,7 mmol) y (*cis*)-3-amino-1-metilciclobutan-1-ol (1,09 g, 7,89 mmol, sal de HCl) en DMSO (15 mL) se agitó a 50 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en H_2 (50 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 40 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar (*cis)-1-metil-3-{[2-nitro-6-(trifluorometil)fenil]amino}ciclobutan-1-ol*, que se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. MS = 290,9 $[M+H]^+$.

Paso 2: (*cis*)-3-amino-1-metilciclobutan-1-ol



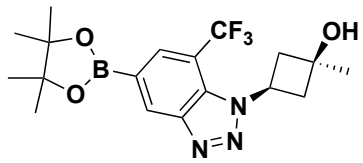
[0932] A una mezcla de Pd/C (4,00 g, 10 % en peso, 3,78 mmol) en MeOH (100 mL) se le añadió (*cis*)-1-metil-3-{[2-nitro-6-(trifluorometil)fenil]amino}ciclobutan-1-ol (6,00 g, 20,67 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h en atmósfera de H_2 (15 psi). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar (*cis*)-3-amino-1-metilciclobutan-1-ol, que se llevó al paso posterior sin purificación adicional MS = 261,0 $[M+H]^+$.

Paso 3: (*cis*)-1-metil-3-[7-(trifluorometil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]ciclobutan-1-ol



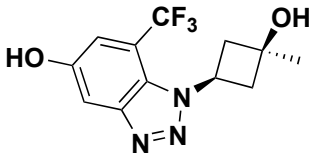
[0933] A una mezcla a 0 °C de 3-[2-amino-6-(trifluorometil)anilino]-1-metil-ciclobutanol (2,00 g, 7,68 mmol) en AcOH (4 mL) y MeCN (20 mL) se le añadió $NaNO_2$ (1,06 g, 15,4 mmol). La mezcla se dejó templar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla se diluyó con una solución de $NaHCO_3$ saturado (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar (*cis*)-1-metil-3-[7-(trifluorometil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]ciclobutan-1-ol, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS **=** 272,0 $[M+H]^+$.

Paso 4: (*cis*)-1-metil-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-(trifluorometil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]ciclobutan-1-ol



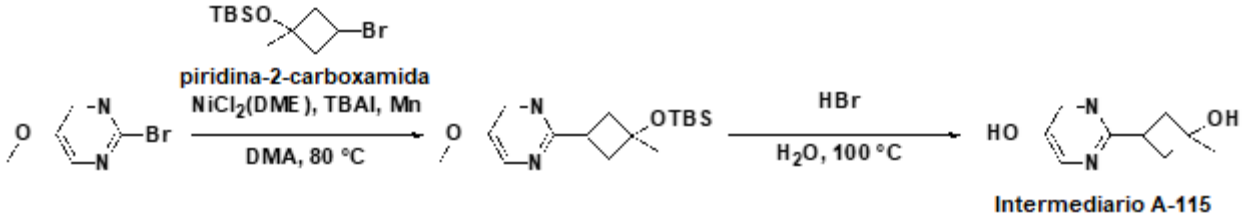
[0934] Una mezcla de (*cis*)-1-metil-3-[7-(trifluorometil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]ciclobutan-1-ol (2,30 g, 8,48 mmol), pinacolborano (12,3 mL, 84,8 mmol), 4,4-di-*terc*-butil-2,2'-dipiridina (228 mg, 0,848 mmol) y dímero de (1,5-ciclooctadieno)(metoxi)iridio(I) (281 mg, 0,424 mmol) en THF (30 mL) se desgasificó con N_2 durante 10 min, y luego se agitó a 80 °C durante 16 h en una atmósfera de N_2. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar (*cis*)-1-metil-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-(trifluorometil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]ciclobutan-1-ol, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

Paso 5: 1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-ol

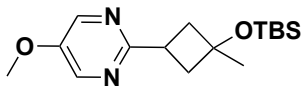


[0935] A una solución a 0 °C de (*cis*)-1-metil-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-(trifluorometil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]ciclobutan-1-ol (3,3 g, 8,31 mmol) en THF (20 mL) y H_2O (10 mL) se le añadió Oxone (15,3 g, 24,9 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla se inactivó con solución de Na_2SO_3 acuoso saturado. La mezcla se extrajo con cloroformo (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (cartucho Biotage 40 g, 0–60% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-ol (**Intermediario A-114**). MS = 288,0 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario A-115

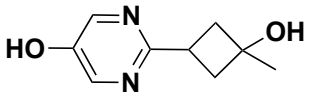


Paso 1: 2-{3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3-metilciclobutil}-5-metoxipirimidina



[0936] En una caja con guantes, a un vial equipado con una barra agitadora magnética se le añadió 2-bromo-5-metoxipirimidina (1,00 g, 5,30 mmol) y (3-bromo-1-metil-ciclobutoxi)-*terc*-butil-dimetil-silano (7,40 g, 26,5 mmol) en DMA (80 mL). A la mezcla se le añadió manganeso (3,49 g, 63,5 mmol), clorhidrato de piridina-2-carboxamidina (2,50 g, 15,9 mmol), TBAI (1,35 g, 3,65 mmol) y dicloro(dimetoxietano)níquel (872 mg, 3,97 mmol). La reacción se purgó con Ar durante 10 min, y luego se agitó a 80 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (50 mL) y se filtró para remover sólidos. El filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 40 g, 0–25% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 2-{3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3-metilciclobutil}-5-metoxipirimidina. MS = 309,4 $[M+H]^+$.

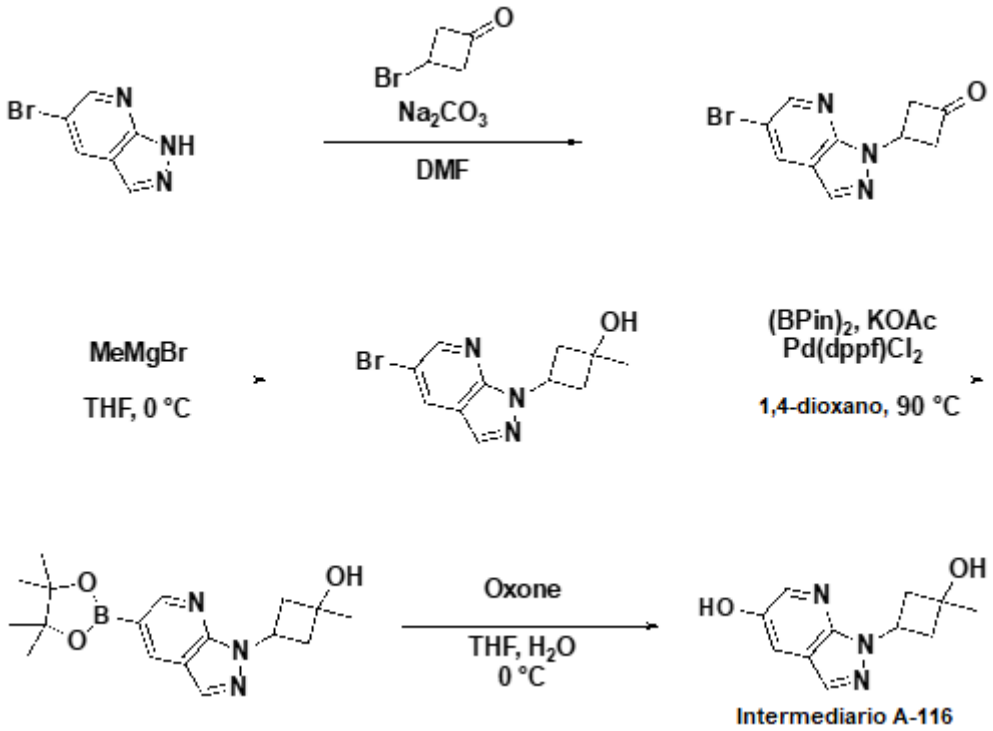
Paso 2: 2-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)pirimidin-5-ol



[0937] A una solución de 2-{3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3-metilciclobutil}-5-metoxipirimidina (350 mg, 1,13

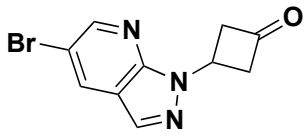
mmol) en H_2O (7 mL) se le añadió HBr (7,00 mL, 51,6 mmol). La mezcla se agitó a 100°C durante 30 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó mediante adición de solución de $NaHCO_3$ acuoso saturado (15 mL), y después se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex Luna C_{18}, 1–20% MeCN:10 mM TFA en H_2O) para dar 2-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)pirimidin-5-ol (**Intermediario A-115**). MS = 181,0 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario A-116



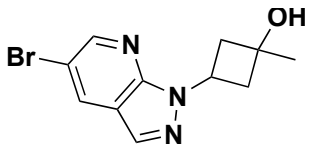
Intermediario A-116

Paso 1: 3-{5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il}ciclobutan-1-ona



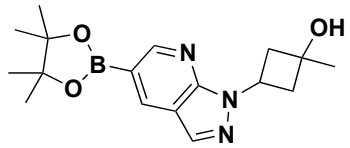
[0938] A una solución de 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (5,00 g, 25,3 mmol) en DMF (45 mL) se le añadió Na_2CO_3 (5,35 g, 50,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, y luego se añadió gota a gota una solución de 3-bromociclobutanona (8,28 g, 55,6 mmol) en DMF (5 mL) mediante una bomba de jeringa durante 2 h. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después se inactivó con H_2O (50 mL), y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 80 g, 0–100% EtOAc/Éter de petróleo) para proporcionar 3-{5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il}ciclobutan-1-ona (1.° isómero de elución). MS **=** 266,0 / 268,0 $[M+H]^+$.

Paso 2: 3-{5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il}-1-metilciclobutan-1-ol



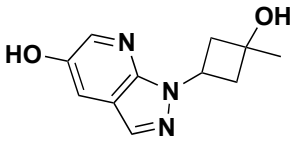
[0939] A una solución a 0 °C de 3-(5-bromopirazolo[3,4-b]piridin-1-il)ciclobutanona (400 mg, 1,50 mmol) en THF (4 mL) en una atmósfera de N_2 se le añadió MeMgBr 3,0 M en THF (0,55 mL, 1,65 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante adición de solución de NH_4Cl acuoso saturado (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 40 g, 0–25% EtOAc/Éter de petróleo) para proporcionar 3-{5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il}-1-metilciclobutan-1-ol. MS **=** 282,0 / 284,0 $[M+H]^+$.

Paso 3: 1-metil-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]ciclobutan-1-ol



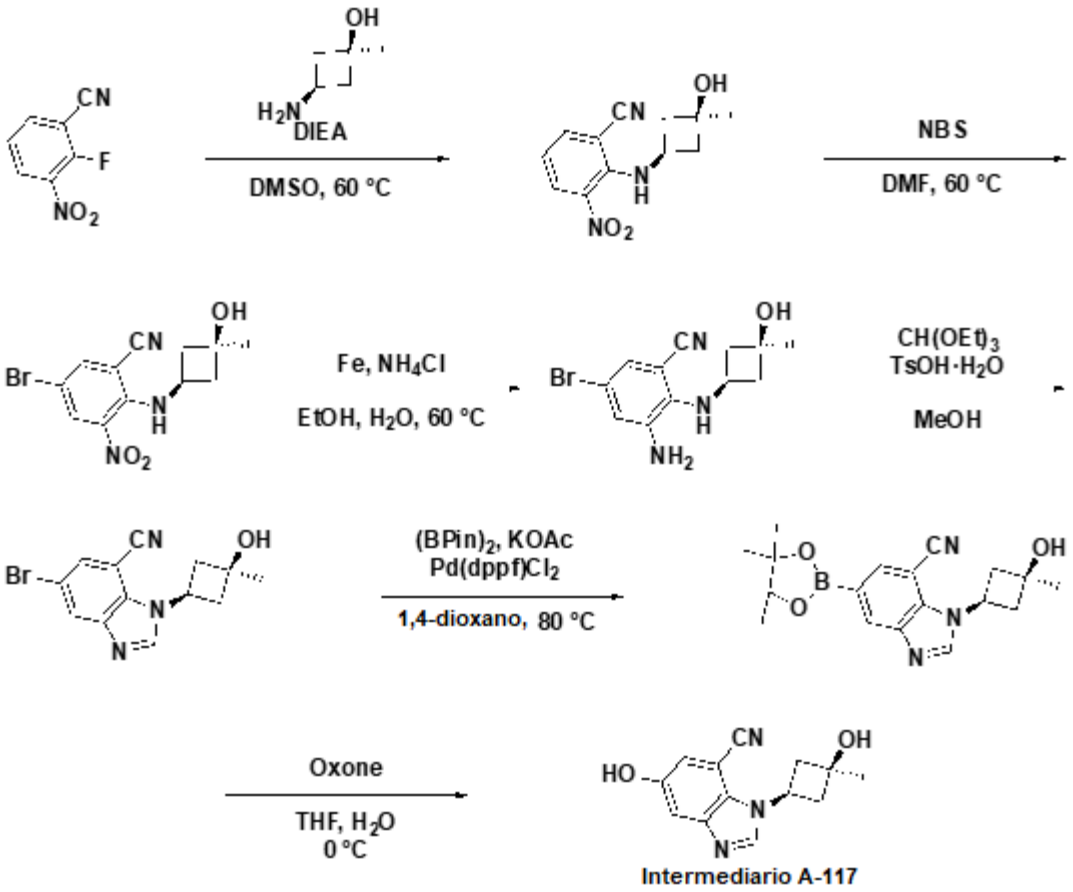
[0940] Una mezcla de 3-{5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il}-1-metilciclobutan-1-ol (170 mg, 0,603 mmol), bis(pinacolato)diboro (184 mg, 0,723 mmol), KOAc (148 mg, 1,51 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \bullet CH_2Cl_2$ (49,1 mg, 60,3 µmol) en 1,4-dioxano (3,3 mL) se desgasificó y purgó con N_2 (3x), y después la mezcla se agitó a 90 °C durante 12 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, después se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar 1-metil-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]ciclobutan-1-ol, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS **=** 330,2 $[M+H]^+$.

Paso 4. 1-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ol



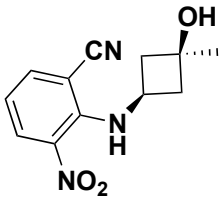
[0941] A una solución a 0 °C de 1-metil-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]ciclobutan-1-ol (330 mg, 1,00 mmol) en THF (5 mL) y H_2O (2,5 mL) se le añadió Oxone (616 mg, 1,00 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, después se inactivó mediante adición de solución de Na_2SO_3 acuoso saturado. La mezcla se extrajo con cloroformo (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (cartucho Biotage 4 g, 0–60% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 1-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ol (**Intermediario A-116**). MS **=** 220,1 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario A-117



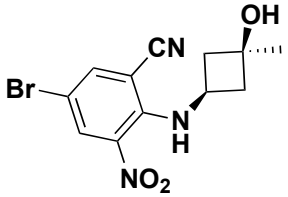
Intermediario A-117

Paso 1: 3-nitro-2-{[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]amino}benzonitrilo



[0942] A una solución de 2-fluoro-3-nitro-benzonitrilo (2,50 g, 15,1 mmol) en DMSO (25 mL) se le añadió DIEA (7,86 mL, 45,2 mmol) y (*cis*)-3-amino-1-metilciclobutan-1-ol (1,67 g, 16,6 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con H_2O (30 mL), se filtró y se concentró al vacío para dar 3-nitro-2-{[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]amino}benzonitrilo, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. MS = 248,3 $[M+H]^+$.

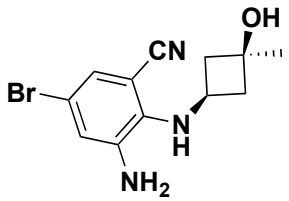
Paso 2: 5-bromo-3-nitro-2-{[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]amino}benzonitrilo



[0943] A una solución de 3-nitro-2-{[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]amino}benzonitrilo (2,50 g, 10,1 mmol)

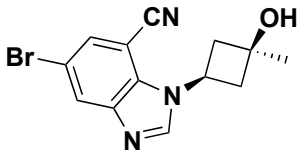
en DMF (25 mL) se le añadió NBS (3,60 g, 20,2 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (cartucho Biotage 40 g, 0–15% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 5-bromo-3-nitro-2-{[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]amino}benzonitrilo.

Paso 3: 5-bromo-3-nitro-2-{[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]amino}benzonitrilo



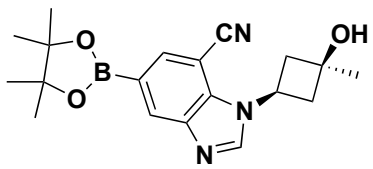
[0944] A una solución de 5-bromo-3-nitro-2-{[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]amino}benzonitrilo (2,00 g, 6,13 mmol) en EtOH (20 mL) y H_2O (10 mL) se le añadió Fe (3,42 g, 61,3 mmol) y NH_4Cl(4,92 g, 92,0 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se removieron los sólidos mediante filtración. El filtrado se diluyó con H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar 5-bromo-3-nitro-2-{[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]amino}benzonitrilo, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS= 295,9 / 297,9 $[M+H]^+$.

Paso 4: 5-bromo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-1,3-benzodiazol-7-carbonitrilo



[0945] A una solución de 5-bromo-3-nitro-2-{[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]amino}benzonitrilo (1,80 g, 6,08 mmol) en MeOH (15 mL) se le añadió ortoformiato de trietilo (3,03 mL, 18,23 mmol) y TsOH•H_2O (116 mg, 0,608 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (cartucho Biotage 40 g, 0–70% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 5-bromo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-1,3-benzodiazol-7-carbonitrilo. MS = 305,8 / 307,9 $[M+H]^+$.

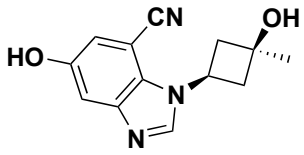
Paso 5: 1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-7-carbonitrilo



[0946] A una solución de 5-bromo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-1,3-benzodiazol-7-carbonitrilo

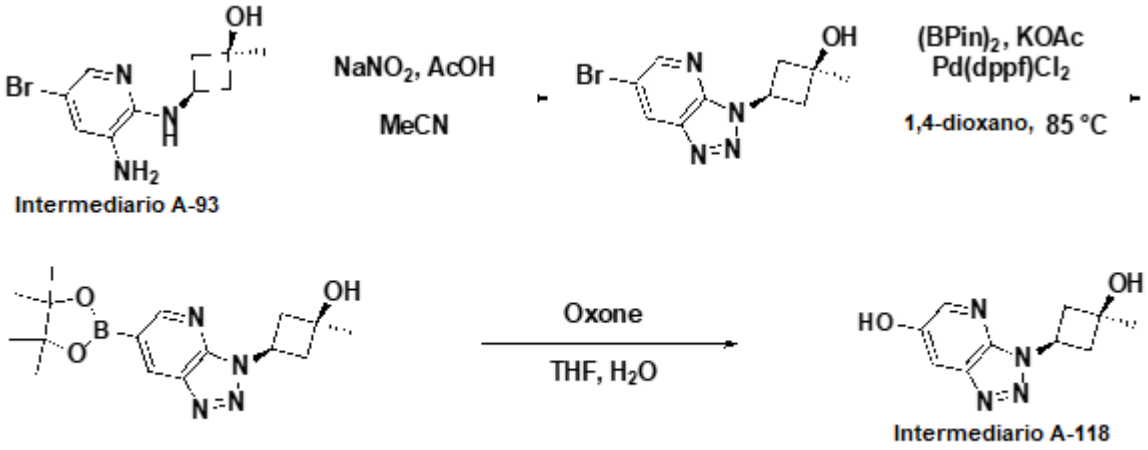
(1,15 g, 3,76 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se le añadió bis(pinacolato)diboro (4,77 g, 18,8 mmol), KOAc (737 mg, 7,51 mmol) y Pd(dppf)Cl_2 (275 mg, 376 µmol). La mezcla se desgasificó y se purgó con N_2 durante 10 min, y después se agitó a 80°C durante 16 h en una atmósfera de N_2. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, los sólidos se removieron mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-7-carbonitrilo, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 6: 5-hidroxi-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-1,3-benzodiazol-7-carbonitrilo

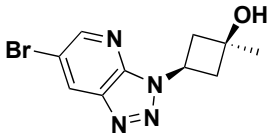


[0947] A una solución a 0 °C de 1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-7-carbonitrilo (1,30 g, 3,68 mmol) en THF (10 mL) y H_2O (10 mL) se le añadió Oxone (2,26 g, 3,68 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se diluyó con H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (cartucho Biotage 20 g, 0–80% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 5-hidroxi-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-1,3-benzodiazol-7-carbonitrilo (**Intermediario A-117)**. MS= 244,0 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario A-118



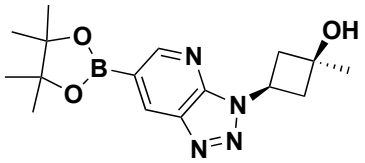
Paso 1: (*cis*)-3-{6-bromo-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il}-1-metilciclobutan-1-ol



[0948] A una solución de (*cis*)-3-[(3-amino-5-bromopiridin-2-il)amino]-1-metilciclobutan-1-ol (**Intermediario A-93**, 1,00 g, 3,67 mmol) en AcOH (10 mL) y MeCN (3 mL) se le añadió $NaNO_2$ (507 mg, 7,35 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se diluyó con H_2O (30 mL) y se

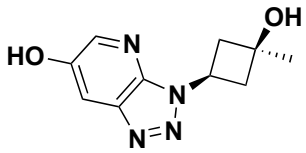
extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar (*cis*)-3-{6-bromo-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il}-1-metilciclobutan-1-ol, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS= 282,8 / 284,9 $[M+H]^+$.

Paso 2: (*cis*)-1-metil-3-[6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il]ciclobutan-1-ol



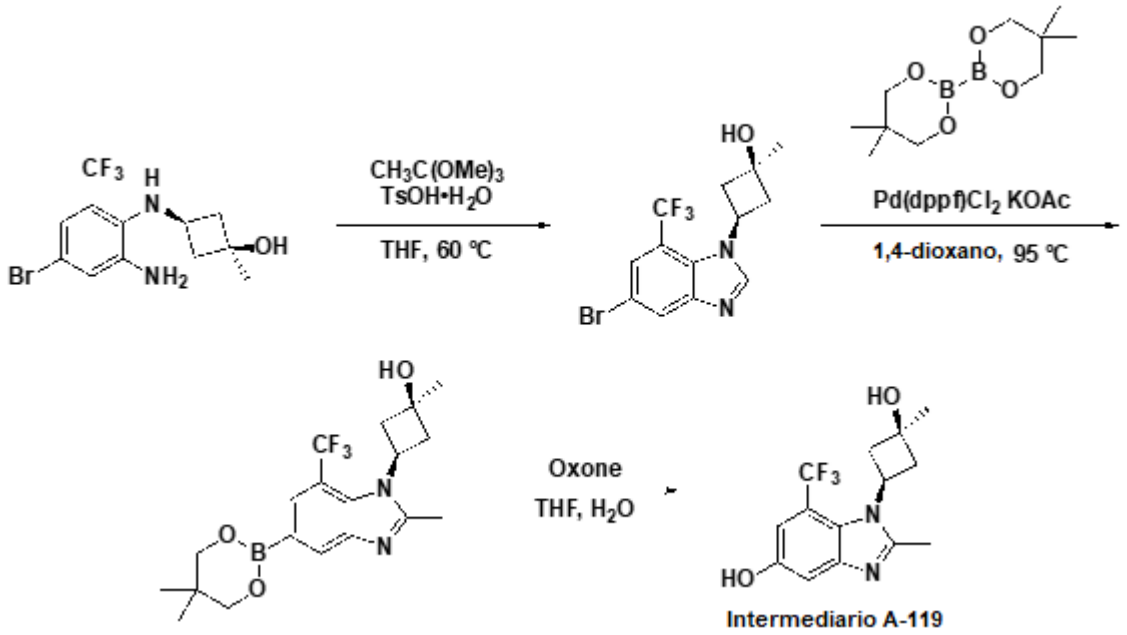
[0949] Una mezcla de (*cis*)-3-{6-bromo-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il}-1-metilciclobutan-1-ol (400 mg, 1,41 mmol), bis(pinacolato)diboro (431 mg, 1,70 mmol), KOAc (277 mg, 2,83 mmol) y Pd(dppf)Cl_2 (103 mg, 141 µmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se desgasificó y purgó con N_2 durante 10 min, y luego se agitó a 85 °C durante 16 h. Los sólidos se removieron mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío para dar (*cis*)-1-metil-3-[6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il]ciclobutan-1-ol, que se llevó al paso siguiente sin purificación adicional.

Paso 3: 3-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-ol

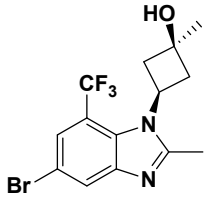


[0950] A una solución de (*cis*)-1-metil-3-[6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il]ciclobutan-1-ol (400 mg, 1,21 mmol) en THF (5 mL) y H_2O (5 mL) se le añadió Oxone (745 mg, 1,21 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (cartucho Biotage 12 g, 0–85% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 3-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-ol (**Intermediario A-118**). MS = 221,2 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario A-119

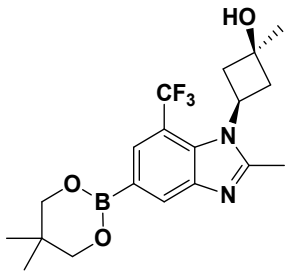


Paso 1: (*cis*)-3-(5-bromo-2-metil-7-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-metilciclobutan-1-ol



[0951] A una solución de (*cis*)-3-{[2-amino-4-bromo-6-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metilciclobutan-1-ol (Procedimiento general para el **Intermediario A-92**, Paso 3, 2,00 g, 5,90 mmol) y 1,1,1-trimetoxietano (2,13 g, 17,7 mmol) en THF (30 mL) se le añadió TsOH•H_2O (112 mg, 589 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 40 g, 0–50% EtOAc/Éter de petróleo) para dar (*cis*)-3-(5-bromo-2-metil-7-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-metilciclobutan-1-ol. MS = 363,0 / 365,0 $[M+H]^+$.

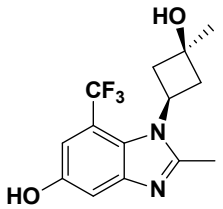
Paso 2: (*cis*)-3-(5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2-metil-7-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-metilciclobutan-1-ol



[0952] Una mezcla de (*cis*)-3-(5-bromo-2-metil-7-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-metilciclobutan-1-ol (2,00 g, 5,51 mmol), 2-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-5,5-dimetil-1,3,2-

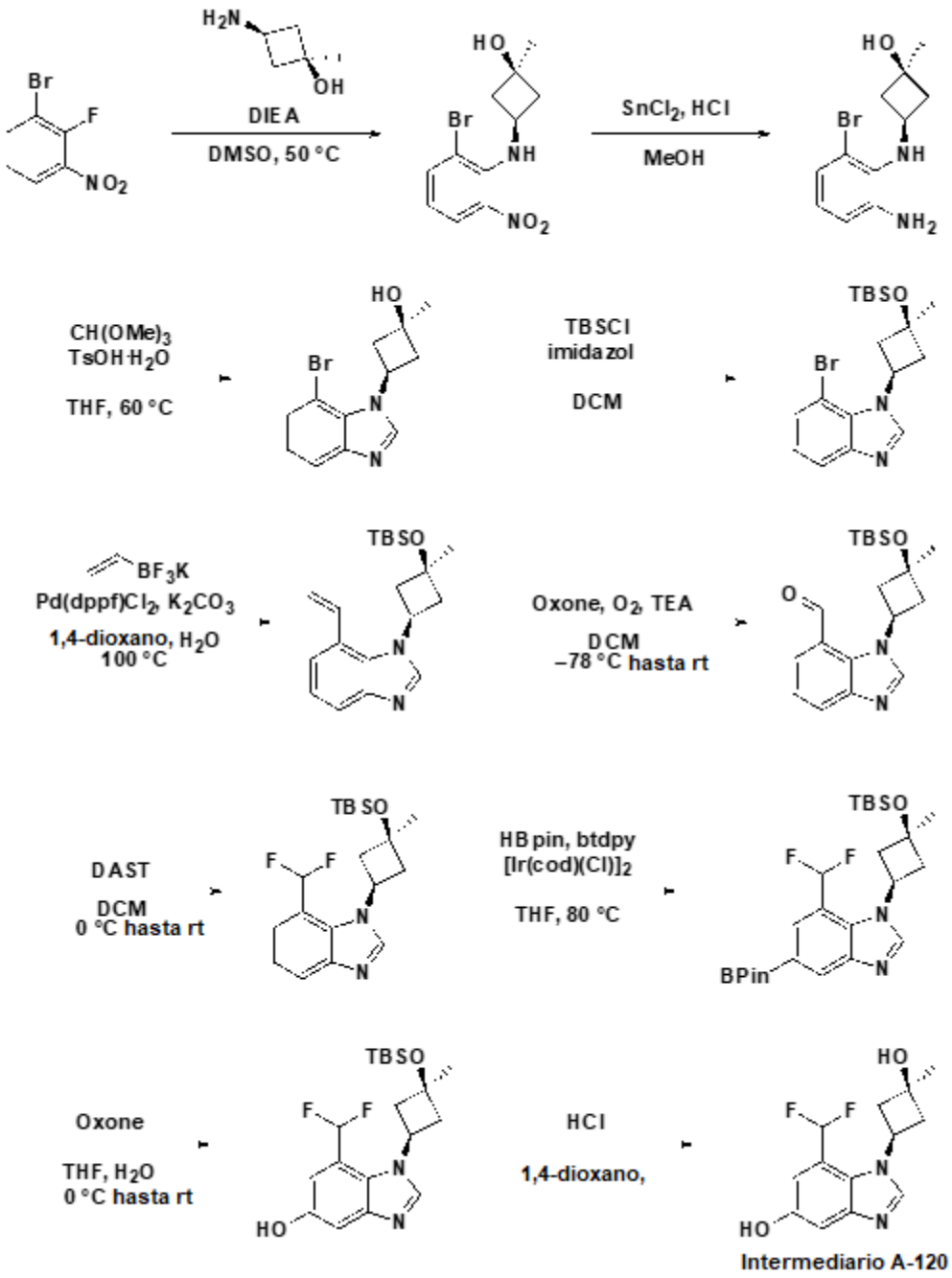
dioxaborinano (2,49 g, 11,0 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (403 mg, 551 mmol) y KOAc (1,62 g, 16,5 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) se desgasificó y purgó con N_2 (3x), y después la mezcla se agitó a 95 °C durante 16 h en atmósfera de N_2. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 40 g, 70–85% EtOAc/Éter de petróleo) para dar (*cis*)-3-(5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2-metil-7-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-metilciclobutan-1-ol. MS = 329,1 $[M–C_5H_8+H]^+$.

Paso 3: 1-((*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)-2-metil-7-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ol

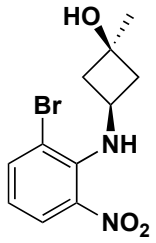


[0953] A una solución de (*cis*)-3-(5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2-metil-7-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-metilciclobutan-1-ol (2,00 g, 6,10 mmol) en THF (30 mL) y H_2O (10 mL) se le añadió Oxone (3,75 g, 6,10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución de Na_2SO_3 acuoso saturado (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (cartucho Biotage 40 g, 0–100% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 1-((*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)-2-metil-7-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ol (**Intermediario A-119**). MS = 301,1 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario A-120



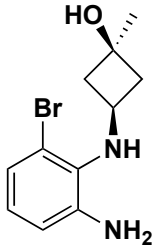
Paso 1: (*cis*)-3-((2-bromo-6-nitrofenil)amino)-1-metilciclobutan-1-ol



[0954] A una solución de 1-bromo-2-fluoro-3-nitro-benceno (11,0 g, 50,0 mmol) y (*cis*)-3-amino-1-metilciclobutan-1-ol (8,26 g, 60,0 mmol, sal de HCl) en DMSO (60 mL) se le añadió DIEA (34,9 mL, 200 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó mediante adición

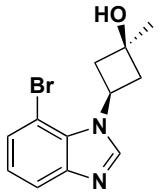
de H_2O (150 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (3 x 100 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar (*cis*)-3-[(2-bromo-6-nitrofenil)amino]-1-metilciclobutan-1-ol, que se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. MS =301,1 / 303,1 $[M+H]^+$.

Paso 2: (*cis*)-3-((2-amino-6-bromofenil)amino)-1-metilciclobutan-1-ol



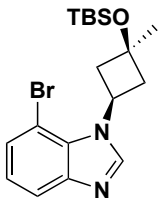
[0955] A una solución de (*cis*)-3-[(2-bromo-6-nitrofenil)amino]-1-metilciclobutan-1-ol (16,4 g, 54,5 mmol) en MeOH (120 mL) y HCl acuoso 12 M (30 mL, 360 mmol) se le añadió $SnCl_2$ (31,0 g, 163 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 8 con solución de NaOH al 10 % acuoso y después se extrajo con EtOAc (3 x 250 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 120 g, 0–45% EtOAc/Éter de petróleo) para dar (*cis*)-3-[(2-amino-6-bromofenil)amino]-1-metilciclobutan-1-ol. MS = 271,2 / 273,2 $[M+H]^+$.

Paso 3: (*cis*)-3-(7-bromo-1H-1,3-benzodiazol-1-il)-1-metilciclobutan-1-ol



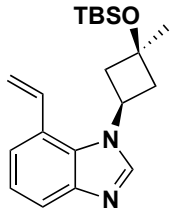
[0956] A una solución de (*cis*)-3-[(2-amino-6-bromofenil)amino]-1-metilciclobutan-1-ol (13,8 g, 50,7 mmol) en THF (130 mL) se le añadió TsOH.•H_2O (1,93 g, 10,1 mmol) y ortoformiato de trimetilo (11,0 mL, 101 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (300 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado (2 x 200 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto bruto se trituró con MTBE (40 mL), después los residuos de filtración se aislaron mediante filtración y se secaron al vacío para dar (*cis*)-3-(7-bromo-1H-1,3-benzodiazol-1-il)-1-metilciclobutan-1-ol. MS = 281,2 / 283,2 $[M+H]^+$.

Paso 4: 7-bromo-1-[(*cis*)-3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3-metilciclobutil]-1H-1,3-benzodiazol



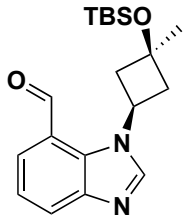
[0957] A una solución de (*cis*)-3-(7-bromo-1H-1,3-benzodiazol-1-il)-1-metilciclobutan-1-ol (12,5 g, 44,4 mmol) en DCM (150 mL) se le añadió TBSCl (20,1 g, 133 mmol) e imidazol (18,2 g, 267 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante adición de H_2O (200 mL), y después se extrajo con DCM (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de $NaHCO_3$ acuoso saturado (2 x 200 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (cartucho Biotage 120 g, 0–8% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 7-bromo-1-[(*cis*)-3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3-metilciclobutil]-1H-1,3-benzodiazol. MS = 395,3 / 397,3. $[M+H]^+$.

Paso 5: 7-etenil-1-[(*cis*)-3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3-metilciclobutil]-1H-1,3-benzodiazol



[0958] Una mezcla de 7-bromo-1-[(*cis*)-3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3-metilciclobutil]-1H-1,3-benzodiazol (16,9 g, 42,7 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (17,2 g, 128 mmol), K_2CO_3 (17,7 g, 128 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (3,13 g, 4,27 mmol) en 1,4-dioxano (140 mL) y H_2O (35 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 (3x), y luego la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después se diluyó con H_2O (200 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 200 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (cartucho Biotage 220 g, 0–20% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 7-etenil-1-[(*cis*)-3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3-metilciclobutil]-1H-1,3-benzodiazol. MS = 343,2 $[M+H]^+$.

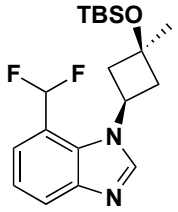
Paso 6: 1-[(*cis*)-3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3-metilciclobutil]-1H-1,3-benzodiazol-7-carbaldehído



[0959] Se burbujeó ozono en una solución a –78 °C de 7-etenil-1-[(*cis*)-3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3-metilciclobutil]-1H-1,3-benzodiazol (3,00 g, 8,76 mmol) en DCM (40 mL) durante 20 min. Después, la solución resultante se purgó con O_2 durante 10 min adicionales antes de tratarla con TEA (886 mg, 8,76 mmol), y luego la mezcla se dejó templar hasta temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 5 con solución acuosa de HCl 3,0 M, y luego se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (cartucho Biotage 40 g, 0–15% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 1-[(*cis*)-3-

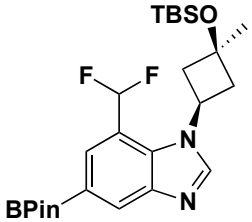
[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3-metilciclobutil]-1H-1,3-benzodiazol-7-carbaldehído. MS = 345,3. $[M+H]^+$.

Paso 7: 7-(difluorometil)-1-[(*cis*)-3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3-metilciclobutil]-1H-1,3-benzodiazol



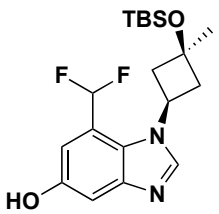
[0960] A una solución a 0 °C de 1-[(*cis*)-3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3-metilciclobutil]-1H-1,3-benzodiazol-7-carbaldehído (2,54 g, 7,37 mmol) en DCM (30 mL) se le añadió DAST (4,16 g, 25,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó mediante adición de H_2O (50 mL), y después se extrajo con DCM (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de $NaHCO_3$ acuoso saturado (3 x 50 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (cartucho Biotage 40 g, 0–15% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 7-(difluorometil)-1-[(*cis*)-3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3-metilciclobutil]-1H-1,3-benzodiazol. MS = 367,3 $[M+H]^+$.

Paso 8: 7-(difluorometil)-1-[(*cis*)-3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3-metilciclobutil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2 -dioxaborolan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol



[0961] A una solución de 7-(difluorometil)-1-[(*cis*)-3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3-metilciclobutil]-1H-1,3-benzodiazol (500 mg, 1,36 mmol) en THF (10 mL) se le añadió pinacolborano (2,62 g, 20,5 mmol), 4,4'-di-*terc*-butil-2,2'-dipiridilo (73,2 mg, 273 mmol) y dímero de (1,5-ciclooctadieno)(metoxi)iridio(I) (91,6 mg, 136 mmol). La mezcla se desgasificó y se purgó con N_2 (3x), y después se agitó a 80°C durante 32 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar 7-(difluorometil)-1-[(*cis*)-3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3-metilciclobutil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol, que se llevó al paso siguiente sin purificación adicional. MS = 493,2 $[M+H]^+$.

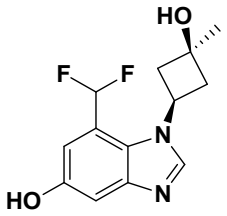
Paso 9: 7-(difluorometil)-1-[(*cis*)-3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3-metilciclobutil]-1H-1,3-benzodiazol-5-ol



[0962] A una solución a 0°C de 7-(difluorometil)-1-[(*cis*)-3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3-metilciclobutil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2 -dioxaborolan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol (700 mg, 1,42 mmol) en H_2O (5 mL) y THF (5

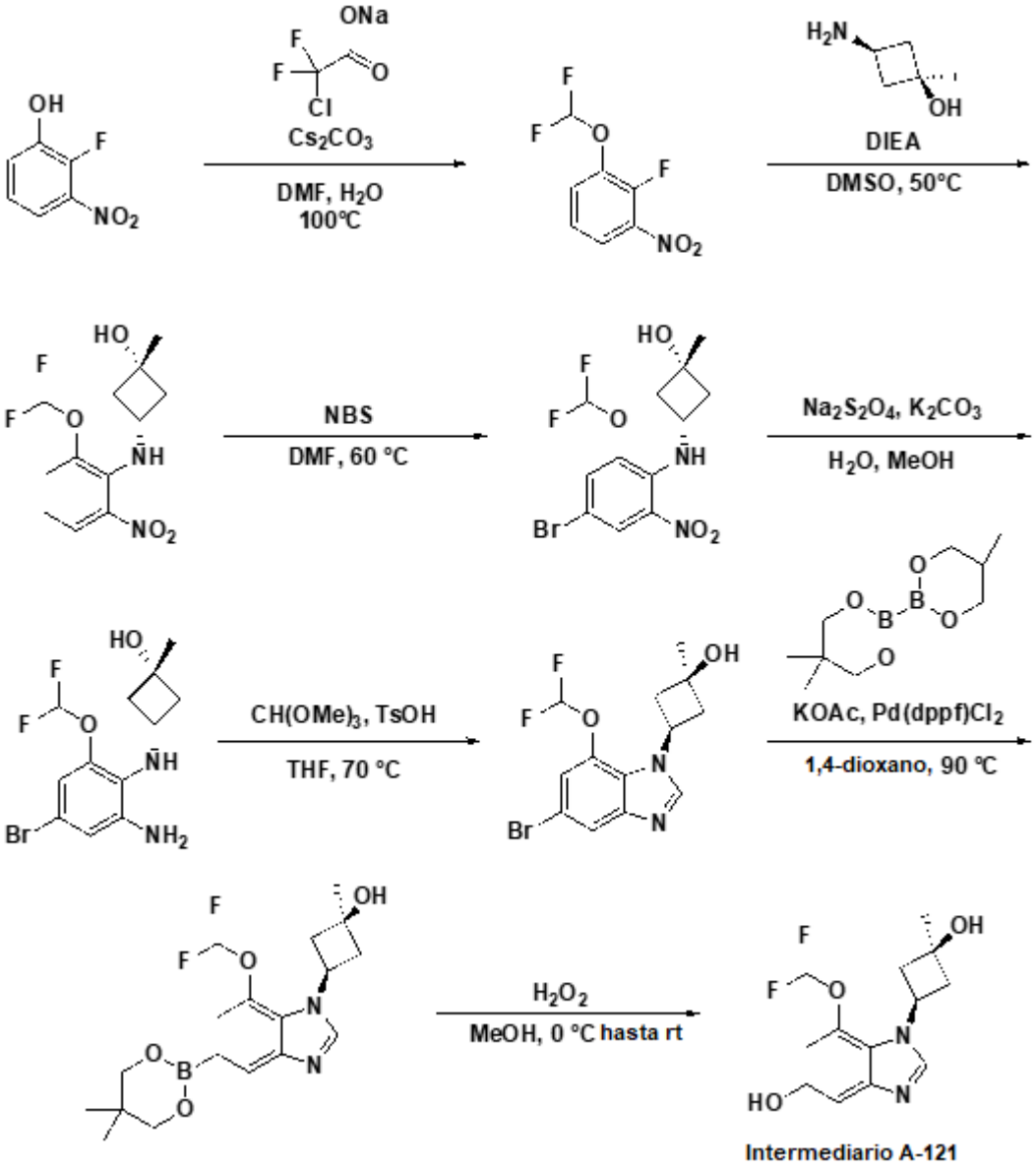
mL) se le añadió Oxone (1,31 g, 2,13 mmol). La mezcla después se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante adición de solución de Na_2SO_3 acuoso saturado (100 mL) y después se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex Luna C_{18}, 40–70% MeCN:10 mM TFA en H_2O) para dar 7-(difluorometil)-1-[(*cis*)-3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3-metilciclobutil]-1H-1,3-benzodiazol-5-ol. MS = 383,2 $[M+H]^+$.

Paso 10: 7-(difluorometil)-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-1,3-benzodiazol-5-ol

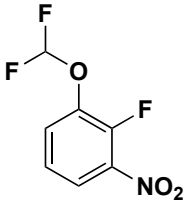


[0963] A una solución de 7-(difluorometil)-1-[(*cis*)-3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3-metilciclobutil]-1H-1,3-benzodiazol-5-ol (50,0 mg, 65,4 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se le añadió HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (2,0 mL, 8,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se concentró al vacío para dar 7-(difluorometil)-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-1,3-benzodiazol-5-ol (**Intermediario A-120**), que se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. MS = 269,1 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario A-121



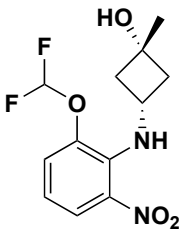
Paso 1: 1-(difluorometoxi)-2-fluoro-3-nitrobenceno



[0964] A una mezcla de 2-fluoro-3-nitrofenol (2,00 g, 12,7 mmol) y Cs_2CO_3 (12,4 g, 38,2 mmol) en DMF (20 mL) y H_2O (4 mL) se le añadió clorodifluoroacetato de sodio (19,4 g, 127 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 6 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión

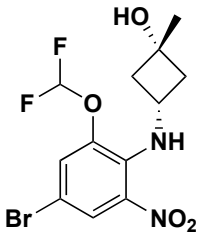
reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (cartucho Biotage 20 g, 0–15% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 1-(difluorometoxi)-2-fluoro-3-nitro-benceno. MS = 208,0 $[M+H]^+$.

Paso 2: (*cis*)-3-{[2-(difluorometoxi)-6-nitrofenil]amino}-1-metilciclobutan-1-ol



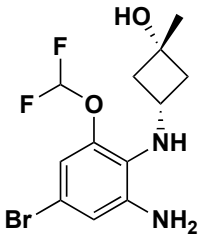
[0965] A una solución de 1-(difluorometoxi)-2-fluoro-3-nitro-benceno (1,20 g, 5,79 mmol) en DMSO (12 mL) se le añadió DIEA (3,00 g, 23,2 mmol) y (*cis*)-3-amino-1-metilciclobutan-1-ol (877 mg, 6,37 mmol, sal de HCl). La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 5 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar (*cis*)-3-{[2-(difluorometoxi)-6-nitrofenil]amino}-1-metilciclobutan-1-ol, que se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. MS = 288,9 $[M+H]^+$.

Paso 3: (*cis*)-3-{[4-bromo-2-(difluorometoxi)-6-nitrofenil]amino}-1-metilciclobutan-1-ol



[0966] A una solución de (*cis*)-3-{[2-(difluorometoxi)-6-nitrofenil]amino}-1-metilciclobutan-1-ol (1,80 g, 6,24 mmol) en DMF (40 mL) se le añadió NBS (2,22 g, 12,5 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (120 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 12 g, 0–15% EtOAc/Éter de petróleo) para dar (*cis*)-3-{[4-bromo-2-(difluorometoxi)-6-nitrofenil]amino}-1-metilciclobutan-1-ol. MS = 367,0 / 369,0 $[M+H]^+$.

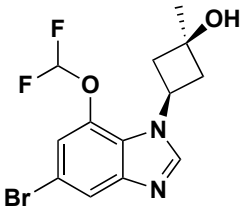
Paso 4: (*cis*)-3-{[2-amino-4-bromo-6-(difluorometoxi)fenil]amino}-1-metilciclobutan-1-ol



[0967] A una solución de K_2CO_3 (1,88 g, 13,6 mmol) en H_2O (5 mL) se le añadió $Na_2S_2O_4$ (1,42 g, 8,17 mmol) seguido de (*cis*)-3-{[4-bromo-2-(difluorometoxi)-6-nitrofenil]amino}-1-metilciclobutan-1-ol (1,00 g, 2,72

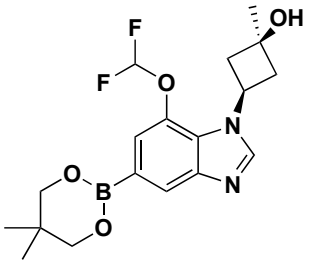
mmol) en MeOH (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante adición de H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar (*cis*)-3-{[2-amino-4-bromo-6-(difluorometoxi)fenil]amino}-1-metilciclobutan-1-ol, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS = 337,0 / 339,0 $[M+H]^+$.

Paso 5: (*cis*)-3-[5-bromo-7-(difluorometoxi)-1H-1,3-benzodiazol-1-il]-1-metilciclobutan-1-ol



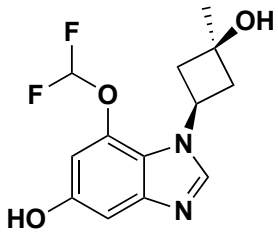
[0968] A una solución de (*cis*)-3-{[2-amino-4-bromo-6-(difluorometoxi)fenil]amino}-1-metilciclobutan-1-ol (720 mg, 2,14 mmol) en THF (11 mL) se le añadió TsOH•H_2O (81,2 mg, 427 mmol) y ortoformiato de trimetilo (453 mg, 4,27 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El sólido resultante se trituró con MTBE (20 mL) durante 10 min, luego los residuos de filtración se aislaron mediante filtración y se secaron al vacío para dar (*cis*)-3-[5-bromo-7-(difluorometoxi)-1H-1,3-benzodiazol-1-il]-1-metilciclobutan-1-ol, que se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. MS = 347,0 / 348,9 $[M+H]^+$.

Paso 6: (*cis*)-3-[7-(difluorometoxi)-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-1-il]-1-metilciclobutan-1-ol



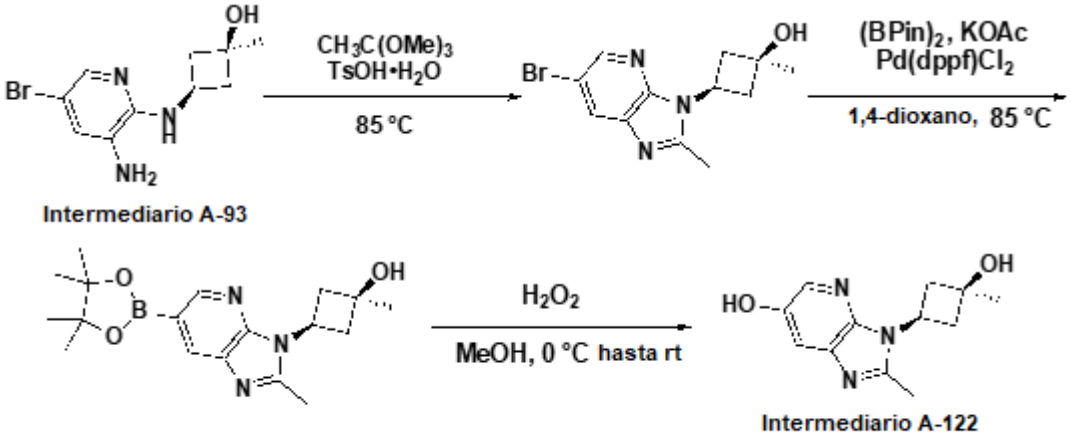
[0969] Una mezcla de (*cis*)-3-[5-bromo-7-(difluorometoxi)-1H-1,3-benzodiazol-1-il]-1-metilciclobutan-1-ol (1,50 g, 4,32 mmol), 2-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano (2,93 g, 12,9 mmol), KOAc (1,06 g, 10,8 mmol) y Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2 (353 mg, 432 mmol) en 1,4-dioxano (25 mL) se desgasificó y purgó con N_2 (3x), y después la mezcla se agitó a 90 °C durante 12 h en atmósfera de N_2. Después de enfriar a temperatura ambiente, los sólidos se removieron mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío para dar (*cis*)-3-[7-(difluorometoxi)-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-1-il]-1-metilciclobutan-1-ol, que se llevó al paso siguiente sin purificación adicional. MS = 313,1 $[M–C_5H_8+H]^+$.

Paso 7: 7-(difluorometoxi)-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-1,3-benzodiazol-5-ol



[0970] A una solución a 0 °C de (*cis*)-3-[7-(difluorometoxi)-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-1-il]-1-metilciclobutan-1-ol (2,00 g, 5,26 mmol) en MeOH (25 mL) se le añadió gota a gota H_2O_2 al 30 % en H_2O (10,2 mL, 106 mmol). La mezcla resultante después se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se inactivó con solución de Na_2SO_3 acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar 7-(difluorometoxi)-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-1,3-benzodiazol-5-ol (**Intermediario A-121**), que se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. MS = 285,1 $[M+H]^+$.

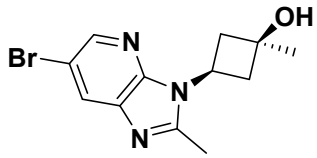
Procedimiento General para el Intermediario A-122



Intermediario A-93

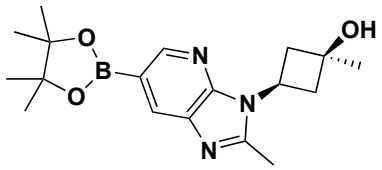
Intermediario A-122

Paso 1: (*cis*)-3-{6-bromo-2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il}-1-metilciclobutan-1-ol



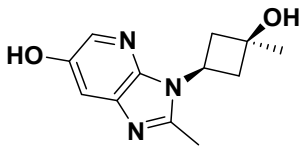
[0971] Una mezcla de (*cis*)-3-[(3-amino-5-bromopiridin-2-il)amino]-1-metilciclobutan-1-ol (**Intermediario A-93**, 630 mg, 2,32 mmol), *p*TSA•H_2O (220 mg, 1,16 mmol) y ortoformiato de trietilo (5,89 mL, 46,3 mmol) se agitó a 85 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, después se diluyó con H_2O (20 mL), y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cartucho Biotage 50 g, 0–100% EtOAc/hexano) para dar (*cis*)-3-{6-bromo-2-metilimidazo[4,5-b]piridin-3-il}-1-metilciclobutan-1-ol. MS = 296,2 / 298,2 $[M+H]^+$.

Paso 2: (*cis*)-1-metil-3-[2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]ciclobutan-1-ol



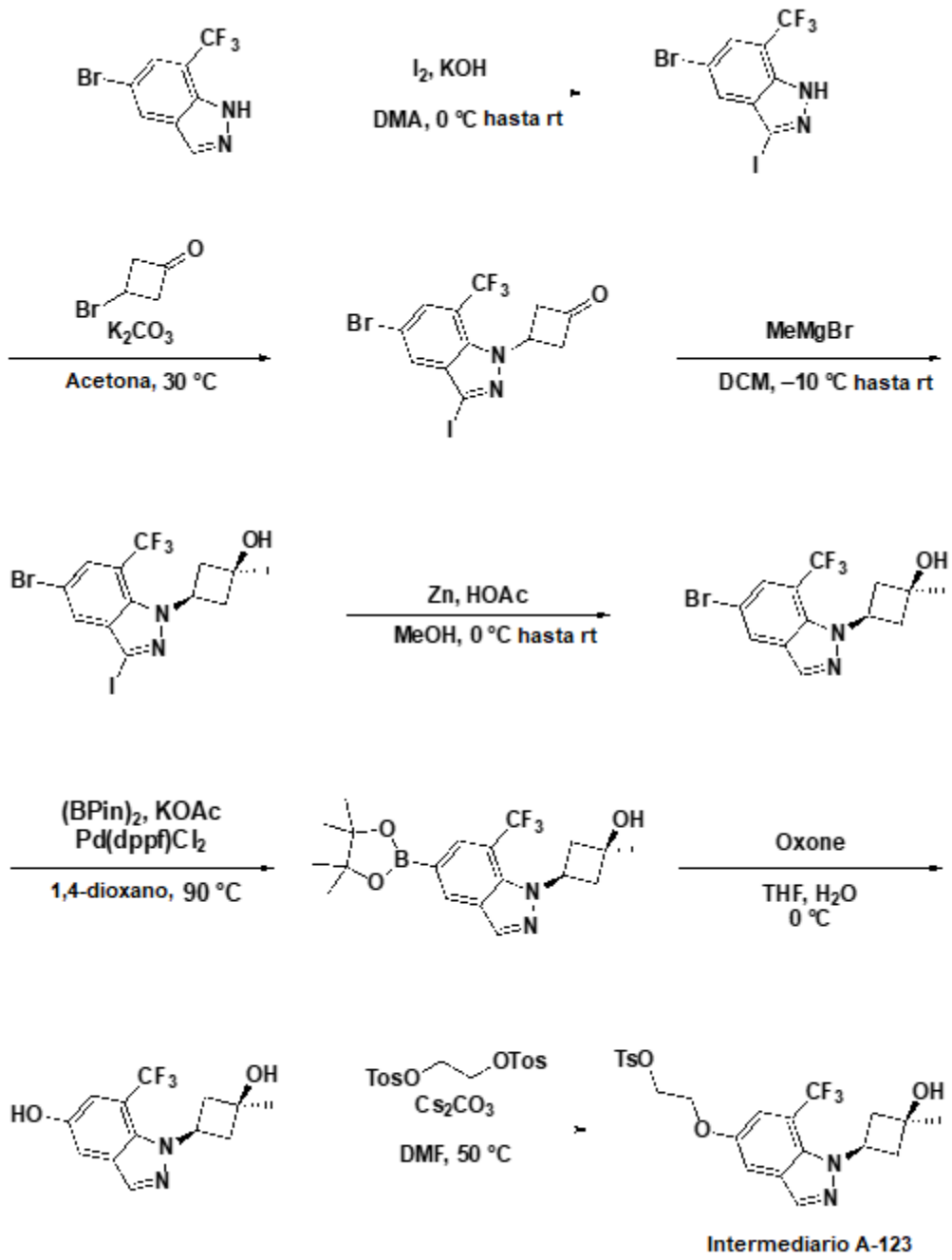
[0972] Una mezcla de (*cis*)-3-{6-bromo-2-metilimidazo[4,5-b]piridin-3-il}-1-metilciclobutan-1-ol (250 mg, 0,844 mmol), bis(pinacolato) diboro (257 mg, 1,01 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (34 mg, 0,042 mmol) y KOAc (166 mg, 1,69 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL) se purgó con nitrógeno durante 10 min a temperatura ambiente, luego se agitó a 85 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró en almohadilla de Celite. El filtrado se concentró al vacío para dar (*cis*)-1-metil-3-[2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]ciclobutan-1-ol, que se llevó al paso siguiente sin purificación adicional. MS = 344,0 $[M+H]^+$.

Paso 3: 2-metil-3-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-ol



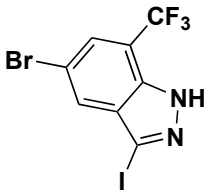
[0973] A una mezcla de (*cis*)-1-metil-3-[2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]ciclobutan-1-ol (0,290 g, 0,844 mmol) en MeOH (4 mL) a 0 °C se le añadió gota a gota H_2O_2 al 30% en H_2O (0,216 mL, 2,11 mmol). La mezcla se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla después se concentró al vacío para dar 2-metil-3-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]imidazo[4,5-b]piridin-6-ol (**Intermediario A-122**), que se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. MS = 234,2 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario A-123



Intermediario A-123

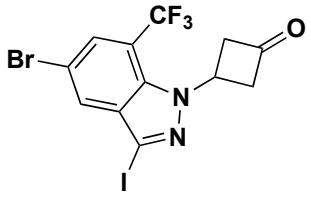
Paso 1: 5-bromo-3-yodo-7-(trifluorometil)-1H-indazol



[0974] A una solución a 0 °C de 5-bromo-7-(trifluorometil)-1H-indazol (4,50 g, 17,0 mmol) en DMA (40 mL) se le añadió I_2 (3,42 mL, 17,0 mmol) y KOH (2,86 g, 50,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se diluyó con H_2O (40 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó

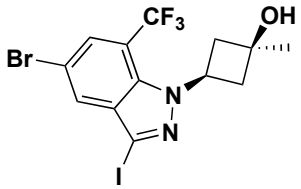
mediante cromatografía flash en gel de sílice (cartucho Biotage 40 g, 0–25% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 5-bromo-3-yodo-7-(trifluorometil)-1H-indazol. MS = 390,6 / 392,6 $[M+H]^+$.

Paso 2: 3-[5-bromo-3-yodo-7-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il]ciclobutan-1-ona



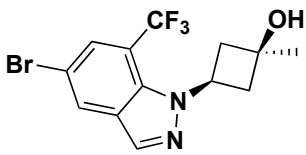
[0975] A una solución de 5-bromo-3-yodo-7-(trifluorometil)-1H-indazol (3,40 g, 8,70 mmol) en acetona (30 mL) se le añadió K_2CO_3 (3,61 g, 26,1 mmol) y 3-bromociclobutanona (3,89 g, 26,1 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (cartucho Biotage 20 g, 0–20% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 3-(5-bromo-3-yodo-7-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)ciclobutan-1-ona como el primer isómero de elución. MS = 458,7 / 460,6 $[M+H]^+$.

Paso 3: (*cis*)-3-[5-bromo-3-yodo-7-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il]-1-metilciclobutan-1-ol



[0976] A una solución a –10 °C de 3-(5-bromo-3-yodo-7-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)ciclobutan-1-ona (1,20 g, 2,62 mmol) en DCM (20 mL) en atmósfera de N_2 se le añadió MeMgBr 3,0 M en 2-Me-THF (871 µl, 2,62 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante adición de H_2O (5 mL), y después se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (cartucho Isco 20 g, 0–8% EtOAc/Éter de petróleo) para dar (*cis*)-3-[5-bromo-3-yodo-7-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il]-1-metilciclobutan-1-ol. MS = 474,9 / 476,9 $[M+H]^+$.

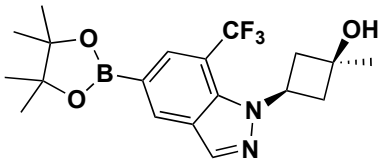
Paso 4: (*cis*)-3-[5-bromo-7-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il]-1-metilciclobutan-1-ol



[0977] A una mezcla a 0 °C de (*cis*)-3-(5-bromo-3-yodo-7-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)-1-metilciclobutan-1-ol (650 mg, 1,37 mmol) en HOAc (7 mL) y MeOH (7 mL) se le añadió Zn (930 mg, 14,2 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min, luego se dejó templar hasta temperatura ambiente y se agitó durante otros 30 min. La mezcla se filtró, y el filtrado se vertió en H_2O (50 mL) y se extrajo

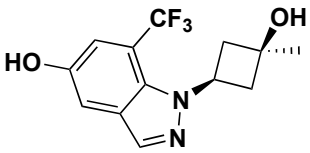
con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (cartucho SepaFlash 20 g, 0–20% EtOAc/Éter de petróleo) para dar (*cis*)-3-[5-bromo-7-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il]-1-metilciclobutan-1-ol. MS = 348,9 / 350,9 $[M+H]^+$.

Paso 5: (*cis*)-1-metil-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il]ciclobutan-1-ol



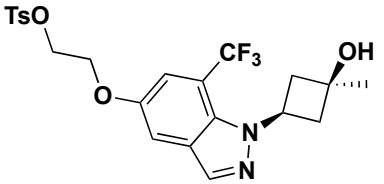
[0978] Una mezcla de (*cis*)-3-[5-bromo-7-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il]-1-metilciclobutan-1-ol (380 mg, 1,09 mmol), bis(pinacolato)diboro (553 mg, 2,18 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (79,6 mg, 109 µmol), y KOAc (320 mg, 3,27 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se desgasificó y purgó con N_2 (3x), y después la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h en atmósfera de N_2. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para dar (*cis*)-1-metil-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il]ciclobutan-1-ol. MS = 397,1 $[M+H]^+$.

Paso 6: 1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-indazol-5-ol



[0979] Una mezcla a 0 °C de (*cis*)-1-metil-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il]ciclobutan-1-ol (431 mg, 1,09 mmol) y Oxone (1,34 g, 2,18 mmol) en THF (10 mL) y H_2O (10 mL) se agitó durante 1 h. La mezcla a 0°C se inactivó con solución de Na_2SO_3 acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar 1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-indazol-5-ol, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS = 287,1 $[M+H]^+$.

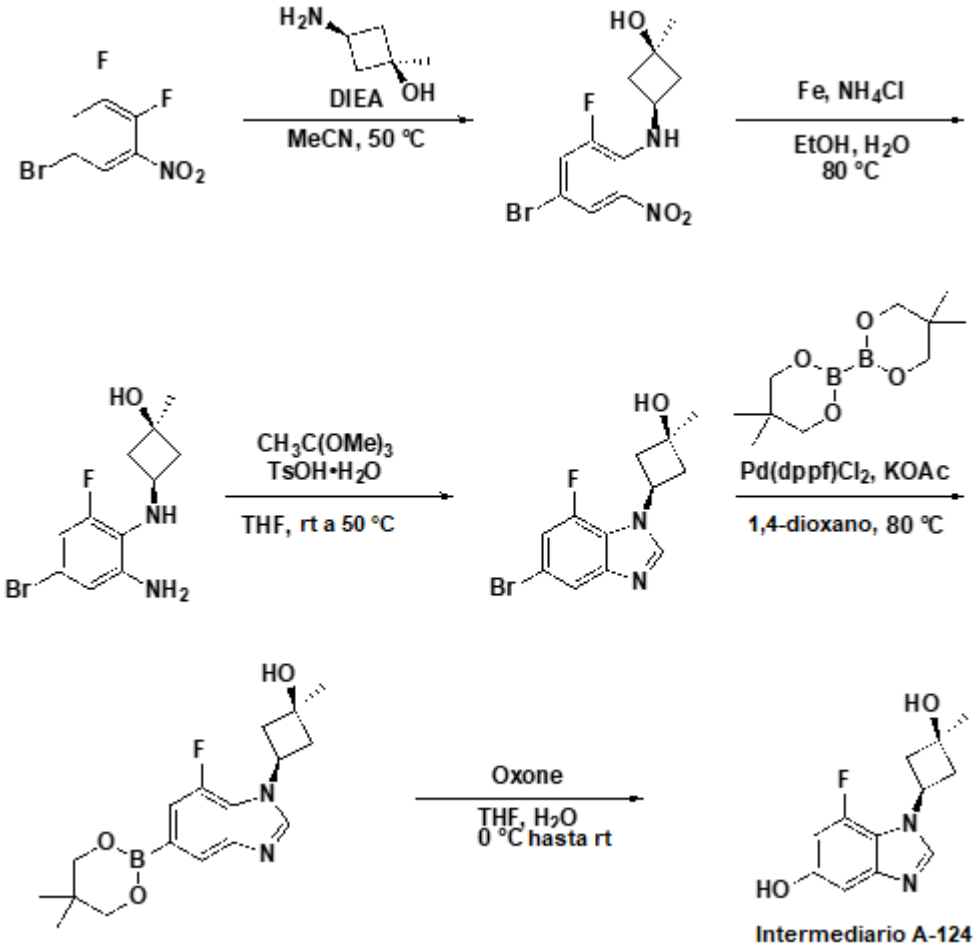
Paso 7: 4-metilbenceno-1-sulfonato de 2-({1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-indazol-5-il}oxi)etilo



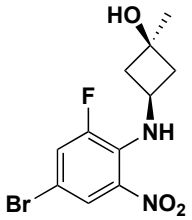
[0980] Una mezcla de 1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-indazol-5-ol (250 mg, 873 µmol), 1,2-bis(tosiloxi)etano (1,29 g, 3,49 mmol) y Cs_2CO_3 (854 mg, 2,62 mmol) en DMF (12 mL) se agitó a 50 °C durante 4 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se inactivó con agua con hielo

(30 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na_2SO_4, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (cartucho SepaFlash 20 g, 0–60% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 2-({1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-indazol-5-il}oxi)etil 4-metilbenceno-1-sulfonato (**Intermediario A-123**). MS = 485,0 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario A-124



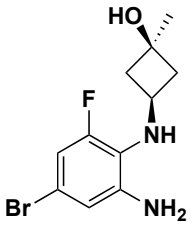
Paso 1: (*cis*)-3-[(4-bromo-2-fluoro-6-nitrofenil)amino]-1-metilciclobutan-1-ol



[0981] A una solución de 5-bromo-1,2-difluoro-3-nitro-benceno (12,0 g, 50,4 mmol) en MeCN (120 mL) se le añadió (*cis*)-3-amino-1-metilciclobutan-1-ol (6,94 g, 50,4 mmol, sal de HCl) y DIEA (26,4 mL, 151 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de

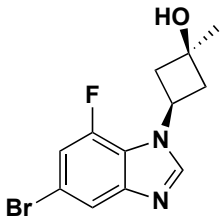
reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con H_2O (60 mL) y se extrajo con EtOAc (4 x 80 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho SepaFlash 120 g, 0–15% EtOAc/Éter de petróleo) para dar (*cis*)-3-[(4-bromo-2-fluoro-6-nitrofenil)amino]-1-metilciclobutan-1-ol. MS = 319,0 / 320,9 $[M+H]^+$.

Paso 2: (*cis*)-3-[(2-amino-4-bromo-6-fluorofenil)amino]-1-metilciclobutan-1-ol



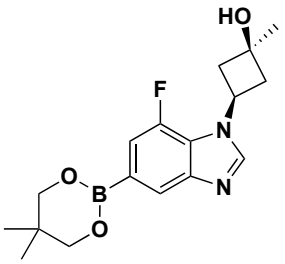
[0982] A una solución de (*cis*)-3-[(4-bromo-2-fluoro-6-nitrofenil)amino]-1-metilciclobutan-1-ol (2,00 g, 6,27 mmol) en EtOH (20 mL) y H_2A O (10 mL) se le añadió Fe (1,05 g, 18,8 mmol) y NH_4Cl (1,68 g, 31,3 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se removieron los sólidos mediante filtración y el filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho SepaFlash 40 g, 0–10% EtOAc/Éter de petróleo) para dar (*cis*)-3-[(2-amino-4-bromo-6-fluorofenil)amino]-1-metilciclobutan-1-ol. MS = 289,1 / 291,1 $[M+H]^+$.

Paso 3: (*cis*)-3-(5-bromo-7-fluoro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)-1-metilciclobutan-1-ol



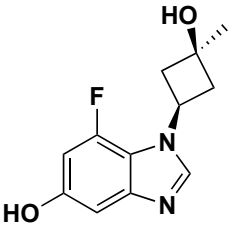
[0983] A una solución de ortoformiato de trimetilo (2,27 mL, 20,8 mmol) and (*cis*)-3-[(2-amino-4-bromo-6-fluorofenil)amino]-1-metilciclobutan-1-ol (5,00 g, 17,3 mmol) en THF (50 mL) se le añadió $TsOH•H_2O$ (329 mg, 1,73 mmol). Después de calentar lentamente a 50 °C, la mezcla se agitó a 50 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con H_2O (30 mL), y se ajustó a pH = 8 gota a gota con solución de $NaHCO_3$ acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar (*cis*)-3-(5-bromo-7-fluoro-1H-1,3-benzodiazol-1-il)-1-metilciclobutan-1-ol, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS = 299,0 / 301,1 $[M+H]^+$.

Paso 4: (*cis*)-3-[5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-7-fluoro-1H-1,3-benzodiazol-1-il]-1-metilciclobutan-1-ol



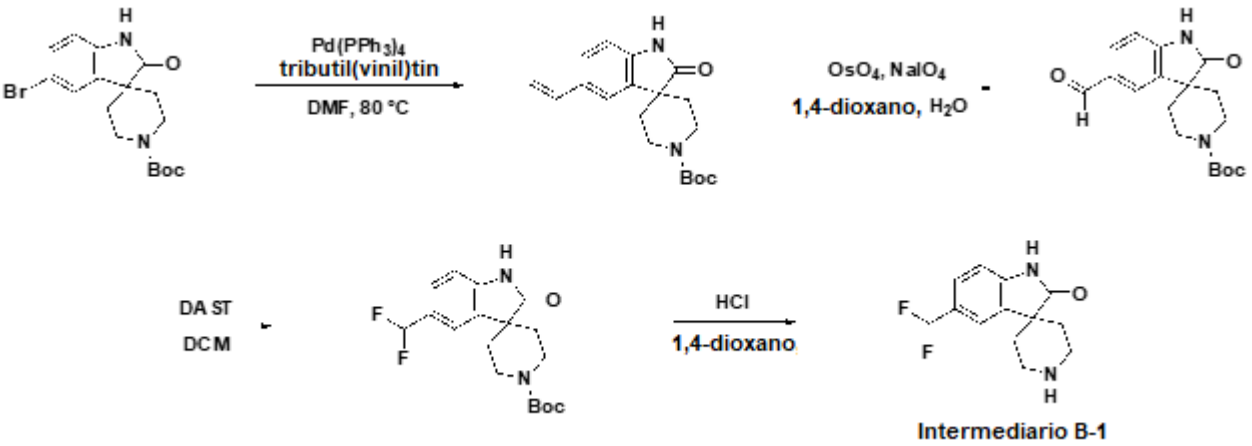
[0984] A una solución de (*cis*)-3-(5-bromo-7-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-metilciclobutan-1-ol (4,00 g, 13,4 mmol) y 2-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano (3,62 g, 16,1 mmol) en 1,4-dioxano (60 mL) en una atmósfera de N_2 se le añadió KOAc (3,28 g, 33,4 mmol) y Pd(dppf)Cl_2 (978 mg, 1,34 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después los sólidos se removieron mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío para dar (*cis*)-3-[5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-7-fluoro-1H-1,3-benzodiazol-1-il]-1-metilciclobutan-1-ol, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. MS = 333,1 $[M+H]^+$.

Paso 5: 7-fluoro-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-1,3-benzodiazol-5-ol

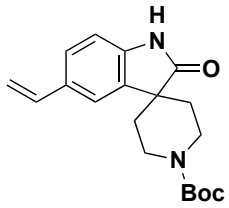


[0985] A una solución a 0 °C de (*cis*)-3-[5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-7-fluoro-1H-1,3-benzodiazol-1-il]-1-metilciclobutan-1-ol (3,00 g, 9,03 mmol) y H_2O (10 mL) en THF (30 mL) se le añadió Oxone (2,78 g, 4,52 mmol) en porciones, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, después se inactivó mediante adición de solución de Na_2SO_3 acuoso saturado (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar 7-fluoro-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-1,3-benzodiazol-5-ol (**Intermediario A-124**). MS = 237,2 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario B-1

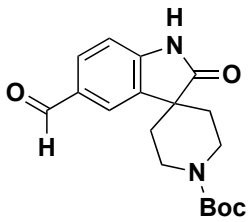


Paso 1: 5-etenil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo



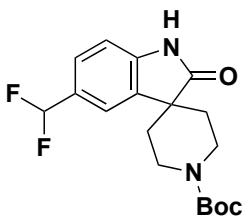
[0986] A una solución de 5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (555 mg, 1,45 mmol) en DMF (7,3 mL) se le añadió tributil(vinil)estaño (640 µl, 2,2 mmol). La mezcla se roció con N_2 durante 10 min y se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (168 mg, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se lavó con N_2, se selló y se calentó a 80°C. Después de 16 h, la mezcla de reacción se sacó del calor y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 25 g, 0–100% EtOAc:hexanos) para proporcionar 5-etenil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,93 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,0, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,72 (dd, *J* = 17,5, 10,8 Hz, 1H), 5,69 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 5,22 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 3,98–3,74 (m, 4H), 1,99–1,78 (m, 4H), 1,56 (s, 9H).

Paso 2: 5-formil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo



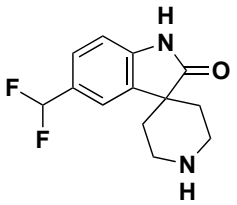
[0987] A una solución de 5-etenil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (311 mg, 0,95 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL) y agua (4,5 mL) se le añadió periodato de sodio (405 mg, 1,89 mmol) seguido de OsO_4 (500 µl, 2,5 % p/p en *t*-BuOH, 0,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y después se diluyó con EtOAc (30 mL) y se inactivó con Na_2SO_3 acuoso saturado (50 mL). Después, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 25 g, 80% EtOAc:hexanos) para proporcionar 5-formil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9,93 (s, 1H), 8,34 (br s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,86 (dd, *J* = 6,7, 4,9 Hz, 4H), 1,98–1,71 (m, 4H), 1,54 (s, 9H). MS = 231,1 $[M–C_4H_8+H]^+$.

Paso 3: 5-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo



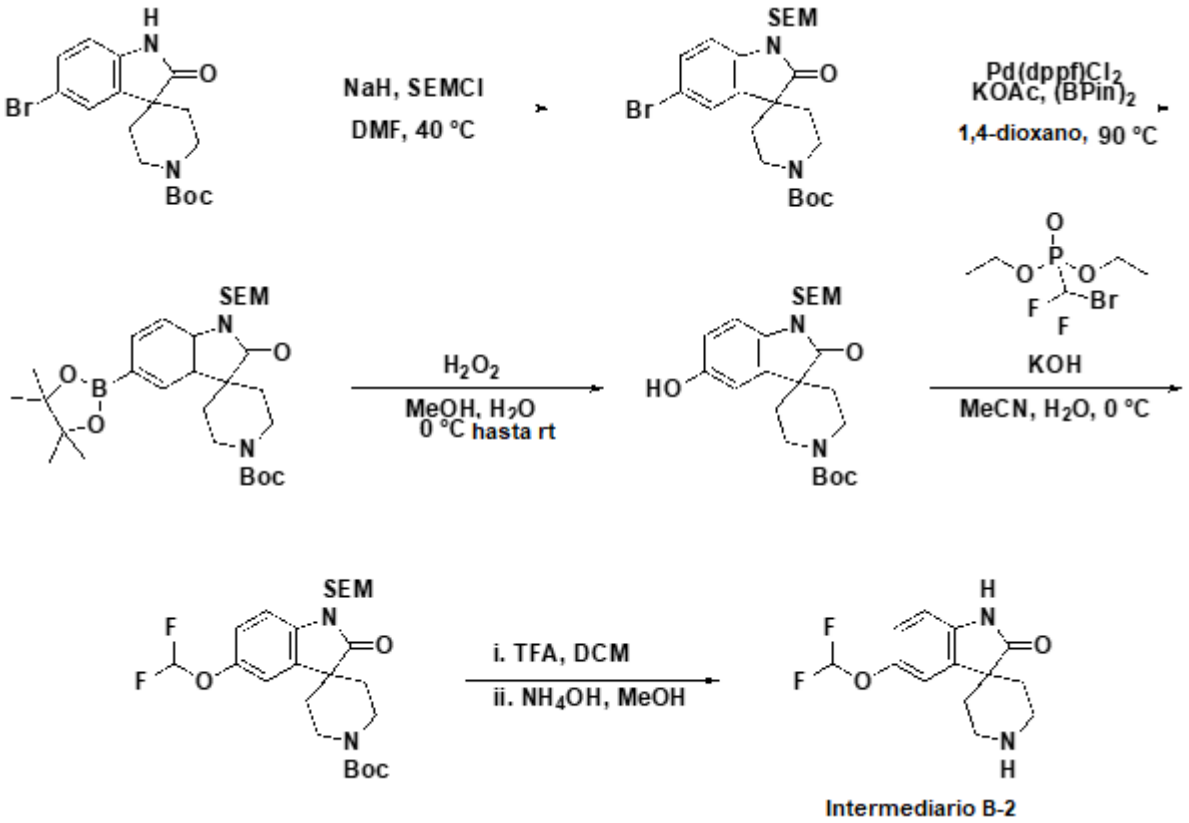
[0988] A una solución de 5-formil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (71,0 mg, 0,215 mmol) en DCM (1,4 mL) se le añadió DAST (85 µl, 0,64 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 10 g, 40% EtOAc:hexanos) para proporcionar 5-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,08 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,32–7,30 (m, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,55 (t, *J* = 56,6 Hz, 1H), 3,76 (dd, *J* = 8,2, 4,3 Hz, 4H), 1,83–1,73 (m, 4H), 1,44 (s, 9H). MS = 297,0 $[M–C_4H_8+H]^+$.

Paso 4: 5-(difluorometil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

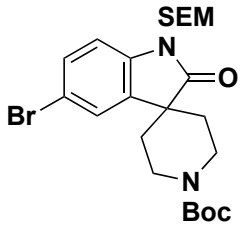


[0989] Se disolvió 5-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (32 mg, 0,091 mmol) en una solución de HCl 4,0 M en dioxano (300 µl, 1,2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar 5-(difluorometil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-1**), que se usó sin purificación adicional. MS = 253,1 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario B-2

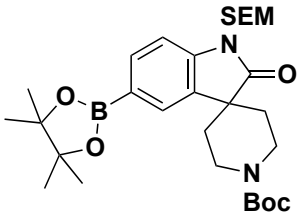


Paso 1: 5-bromo-2-oxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo



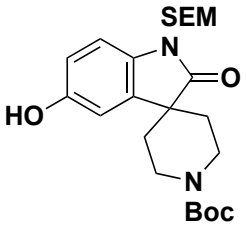
[0990] A una solución de 5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (1,55 g, 4,06 mmol) en DMF (21 mL) se le añadió hidruro de sodio (195 mg, 60 % en peso en aceite mineral, 4,9 mmol). Después de una hora, se añadió gota a gota SEMCl (935 µl, 5,3 mmol) durante 30 segundos y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C. Después de 48 h, la reacción se retiró del fuego y se diluyó con EtOAc (50 mL) y se inactivó con H_2O (100 mL). Después, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas después se lavaron con salmuera (150 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en fase normal (cartucho Biotage de 50 g, 20% EtOAc:hexanos) para proporcionar 5-bromo-2-oxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7,46 (app d, *J* = 1,9 Hz, 2H), 7,02–6,96 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,85 (m, 4H), 3,69–3,44 (m, 2H), 2,00–1,74 (m, 4H), 1,55 (s, 9H), 1,05–0,82 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Paso 2: 2-oxo-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo



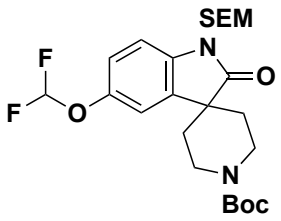
[0991] Una solución de 5-bromo-2-oxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (1,53 g, 3,1 mmol), KOAc (604 mg, 6,1 mmol), bis(pinacolato)diboro (937 mg, 2,2 mmol) en 1,4-dioxano (9,3 mL) se roció con N_2 durante 10 min. Luego se añadió Pd(dppf)Cl_2 (113 mg, 0,15 mmol), y la reacción se calentó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción después se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de Celite, se lavó con EtOAc (30 mL), y se concentró al vacío. Después, el material bruto se purificó mediante cromatografía en fase normal (cartucho Biotage 25 g, 10% EtOAc:hexanos) para dar 2-oxo-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2- dioxaborolan-2-il)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo.

Paso 3,5-hidroxi-2-oxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo



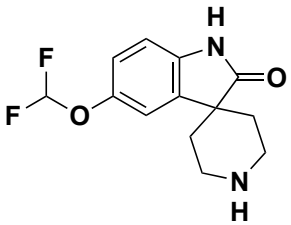
[0992] 5-bromo-2-oxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (3,1 mmol) se disolvió en MeOH (20,5 mL). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota solución de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (1,05 mL, 9,3 mmol) durante 3 min. La mezcla de reacción se dejó templar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Después la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en fase normal (cartucho Biotage 25 g, 40% EtOAc en hexanos) para proporcionar 5-hidroxi-2-oxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 35/36 H): δ 6,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,4, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,96–3,71 (m, 4H), 3,67–3,49 (m, 2H), 1,87–1,85 (m, 2H), 1,77–1,75 (m, 2H), 1,56 (s, 9H), 1,00–0,91 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Paso 4: 5-(difluorometoxi)-2-oxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo



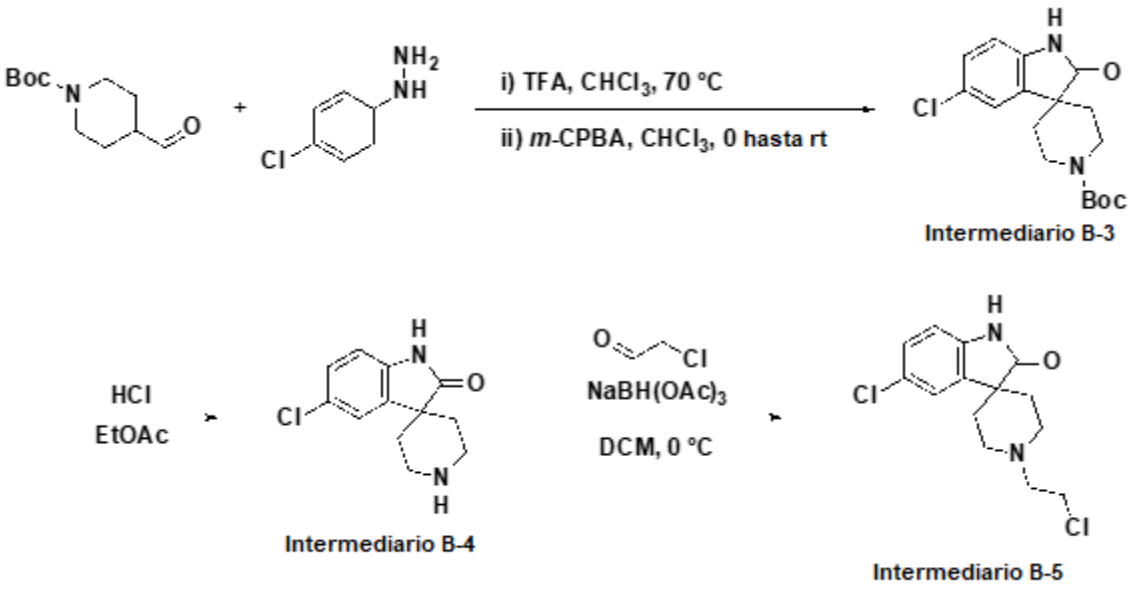
[0993] Una solución de 5-hidroxi-2-oxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (295 mg, 0,66 mmol) en MeCN (2 mL) y H_2O (2 mL) se enfrió a 0 °C y se añadió KOH (738 mg, 13,1 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 20 min, después se añadió bromodifluorometilfosfonato de dietilo (316 mg, 1,18 mmol). Después de 2 h, la mezcla de reacción se acidificó a pH = 3 mediante la adición de HCl acuoso 1,0 M. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en fase normal (cartucho Biotage 10 g, 30% EtOAc:hexanos) proporcionó 5-(difluorometoxi)-2-oxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4''-piperidin]-1''-carboxilato de terc-butilo. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7,17–7,04 (m, 3H), 6,50 (t, *J* = 73,8 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,98–3,78 (m, 4H), 3,68–3,46 (m, 2H), 1,98–1,74 (m, 4H), 1,54 (s, 9H), 1,06–0,84 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Paso 5: 5-(difluorometoxi)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

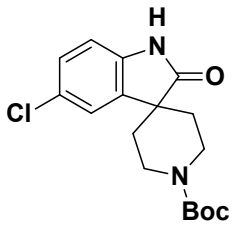


[0994] A una solución de 5-(difluorometoxi)-2-oxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (139 mg, 0,28 mmol) en DCM (1,4 mL) se le añadió TFA (530 µl, 5,6 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se disolvió en MeOH (1,5 mL) e hidróxido de amonio (500 µl). Después de 5 min, la mezcla de reacción se concentró y se trituró con MTBE (5 mL). Después, el sólido se filtró y se secó al vacío para proporcionar 5-(difluorometoxi)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-2**), que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. MS = 269,2 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para los Intermediarios B-3 a B-5

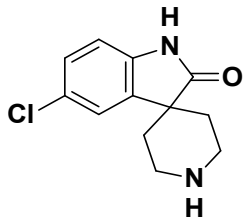


Paso 1: 5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo



[0995] A una solución de 4-formilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (15,0 g, 70,3 mmol) y (4-clorofenil)hidrazina (15,1 g, 84,4 mmol, sal de HCl) en $CHCl_3$ (200 mL) se le añadió TFA (15,6 mL, 211 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 1 h, luego se enfrió a 0 °C y se añadió *m*-CPBA (35,7 g, 85 % de pureza, 176 mmol). La mezcla se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, después se inactivó con Na_2CO_3 saturado acuoso (300 mL), y se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na_2SO_3 acuoso saturado (150 mL) y salmuera (3 x 100 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 330 g, 0–100% EtOAc:éter de petróleo) para dar 5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (**Intermediario B-3**). MS = 281,1 $[M–C_4H_8+H]^+$.

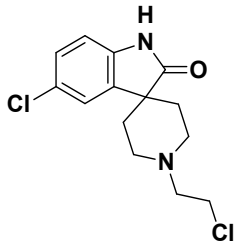
Paso 2: 5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona



[0996] Una solución de 5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo

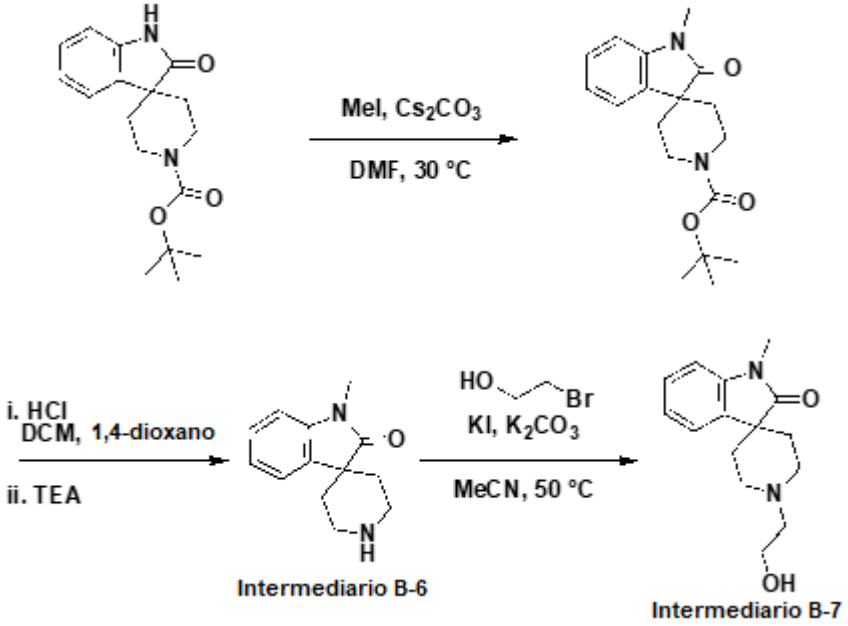
(5,00 g, 14,9 mmol) y HCl 4,0 M en EtOAc (50 mL) se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró parcialmente a presión reducida para proporcionar una suspensión. La suspensión se filtró para aislar un sólido, que se trituró con EtOAc (5 mL) y se secó al vacío para dar 5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, sal de HCl). MS = 237,1 $[M+H]^+$.

Paso 3: 5-cloro-1'-(2-cloroetil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

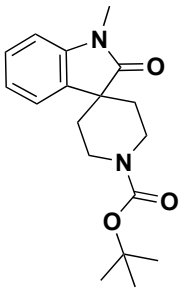


[0997] Una solución a 0 °C de 5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (3,50 g, 12,8 mmol, sal de HCl) y 2-cloroacetaldehído en H_2O (2,68 mL, 40% en peso, 16,6 mmol) en DCM (50 mL) se agitó durante 10 min, después se añadió $NaBH(OAc)_3$ (6,09 g, 28,7 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y luego se inactivó con H_2O (30 mL). La mezcla bifásica resultante se ajustó a pH = 9 con Na_2CO_3 acuoso saturado y se extrajo con DCM (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar 5-cloro-1'-(2-cloroetil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-5**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,50 (s, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,25 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,75–3,72 (m, 2H), 2,90–2,56 (m, 6H), 1,79–1,70 (m, 4H). MS = 299,1 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para los Intermediarios B-6 y B-7

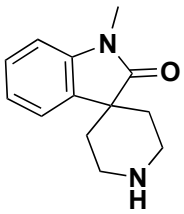


Paso 1: 1-metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo



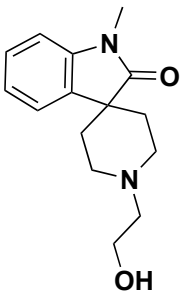
[0998] Una mezcla de 1-metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (10,0 g, 33,1 mmol), Cs_2CO_3 (21,6 g, 66,1 mmol), y MeI (20,6 mL, 331 mmol) en DMF (100 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 (3x). La mezcla se agitó a 30°C durante 12 h en una atmósfera de N_2 y luego se filtró y se concentró al vacío para dar 1-metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo, que se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. MS = 317,1 $[M+H]^+$.

Paso 2: 1-metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona



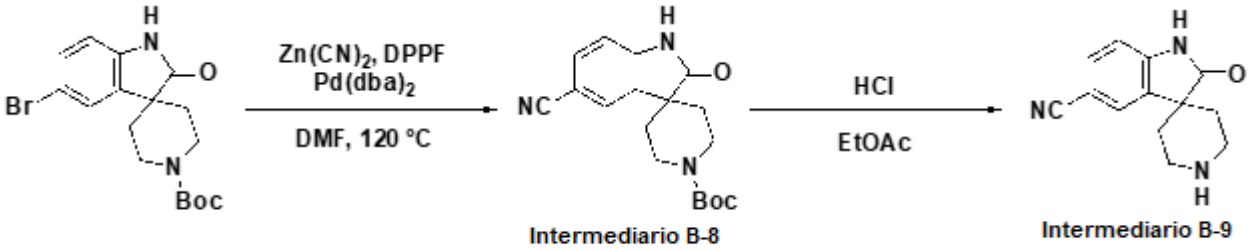
[0999] A una solución de 1-metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (33,1 mmol) en DCM (100 mL) se le añadió HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (40 mL, 160 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 8 mediante la adición gota a gota de TEA. La solución se filtró y se concentró al vacío para dar 1-metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona, que se llevó al siguiente paso sin purificación adicional (**Intermediario B-6**). MS = 217,1 $[M+H]^+$.

Paso 3: 1'-(2-hidroxietil)-1-metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

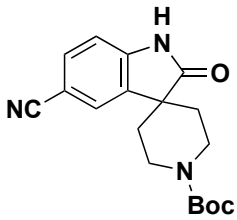


[1000] A una solución de 1-metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (33,1 mmol) y 2-bromoetanol (3,15 mL, 44,4 mmol) en MeCN (80 mL) se le añadió KI (614 mg, 3,70 mmol) y K_2CO_3 (10,2 g, 74,0 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío para dar 1'-(2-hidroxietil)-1-metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-7**), que se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. MS = 261,2 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para los Intermediarios B-8 y B-9

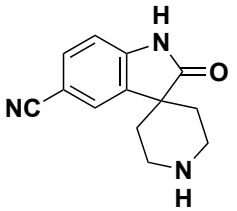


Paso 1: 5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo



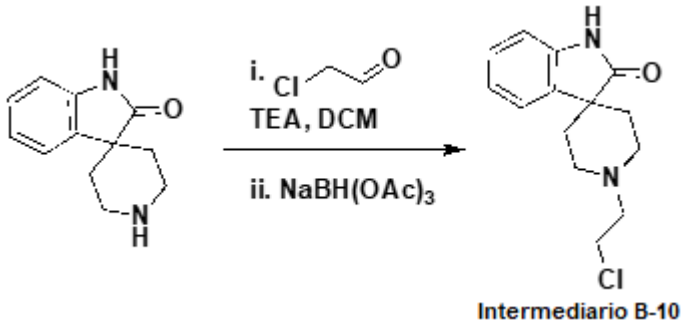
[1001] A una solución de 5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (6,00 g, 15,7 mmol), $Zn(CN)_2$ (5,54 g, 47,2 mmol), DPPF (436 mg, 0,787 mmol) en DMF (120 mL) se le añadió $Pd(dba)_2$ (905 mg, 1,57 mmol). La mezcla se desgasificó y se purgó con N_2 (3x), y después la mezcla se agitó a 120°C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 80 g, 0–50% EtOAc:éter de petróleo) para dar 5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (**Intermediario B-8**). MS = 272,2 $[M–C_4H_8+H]^+$.

Paso 2: 2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo



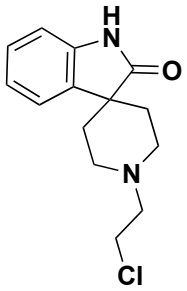
[1002] A una solución de 5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (3,80 g, 11,6 mmol) en EtOAc (40 mL) se le añadió 4,0 M HCl en EtOAc (10 mL, 40 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h, y el sólido resultante se aisló mediante filtración para dar 2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo (**Intermediario B-9**, sal de HCl), que se usó en pasos posteriores sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,19 (s, 1H), 9,33 (s, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,43–3,41 (m, 2H), 3,40–3,39 (m, 2H), 2,13–2,07 (m, 2H), 1,99–1,92 (m, 2H). MS = 228,3 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario B-10



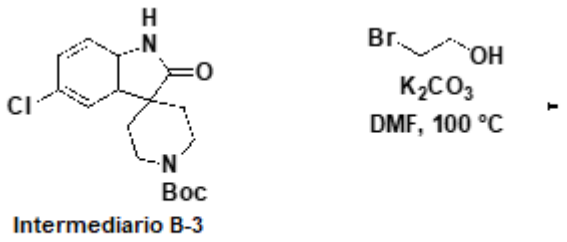
Intermediario B-10

Paso 1: 1'-(2-cloroetil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

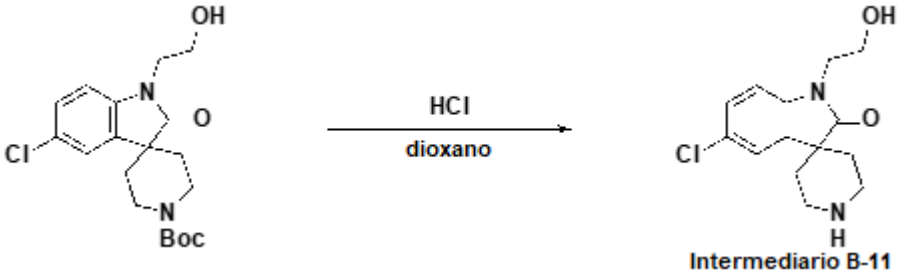


[1003] Una mezcla de 1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (1,00 g, 4,19 mmol, sal de HCl), 2-cloroacetaldehído en H_2O (1,35 mL, 40% en peso, 8,38 mmol) y TEA (1,75 mL, 12,8 mmol) en DCM (10 mL) se agitó durante 2 h, y después se añadió $NaBH(OAc)_3$ (1,78 g, 8,38 mmol). Después de agitar durante 30 min, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (10 mL) y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Isco 10 g, 0–100% EtOAc:éter de petróleo) para dar 1'-(2-cloroetil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-10**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,36 (s, 1H), 7,47–7,45 (m, 1H), 7,19 (app t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,95 (app t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,85–6,83 (m, 1H), 3,77–3,74 (m, 2H), 2,97–2,67 (m, 6H), 1,79–1,64 (m, 4H). MS = 265,1 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario B-11

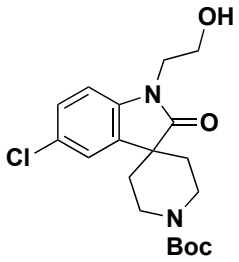


Intermediario B-3



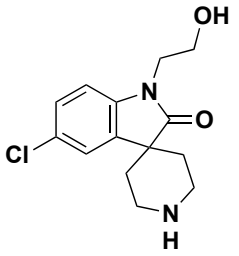
Intermediario B-11

Paso 1: 5-cloro-1-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo



[1004] A una solución de 5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (**Intermediario B-3**, 500 mg, 1,48 mmol) y 2-bromoetanol (0,738ml, 10,4 mmol) en DMF (5 mL) se le añadió K_2CO_3 (1,03 g, 7,42 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 12 g, 0–100% EtOAc:éter de petróleo) para dar 5-cloro-1-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo. MS = 325,1 $[M–C_4H_8+H]^+$.

Paso 2: 5-cloro-1-(2-hidroxietil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona



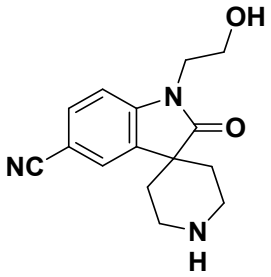
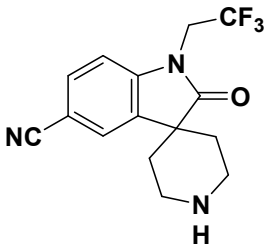
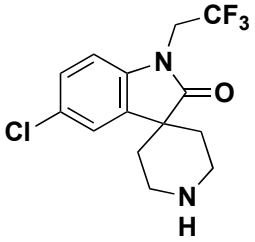
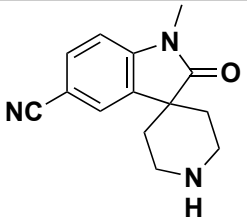
[1005] Una solución de 5-cloro-1-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (480 mg, 1,26 mmol) en una solución de HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (2,0 mL, 8,0

mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar 5-cloro-1-(2-hidroxietil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-11**), que se usó en el paso posterior sin purificación adicional. MS = 281,2 $[M+H]^+$.

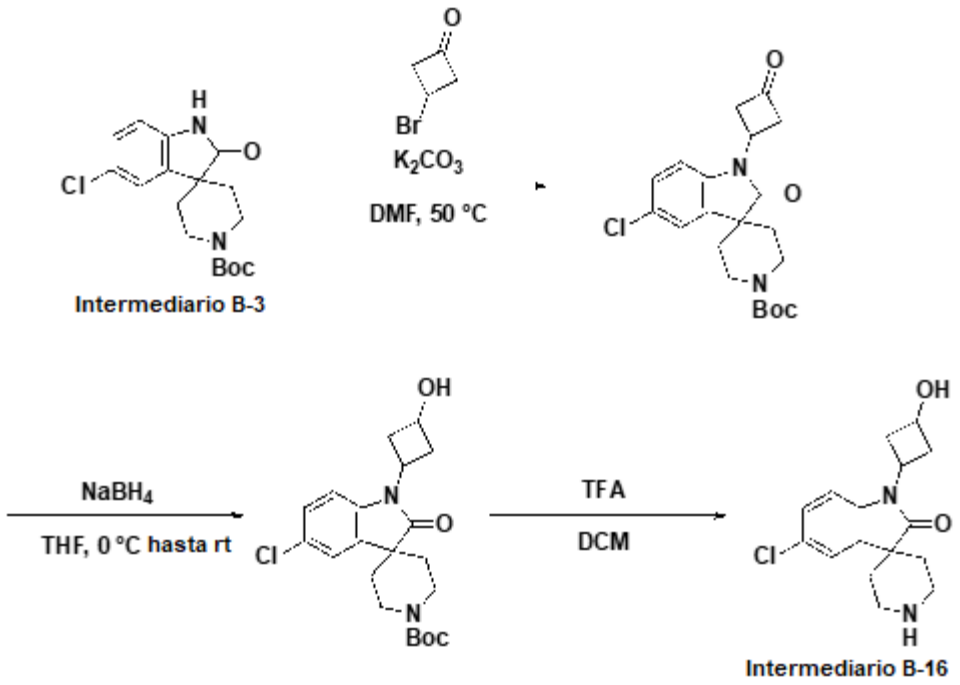
[1006] Los siguientes intermediarios en la Tabla 12 se prepararon según procedimientos similares a los descritos para el **Intermediario B-11** usando los materiales de partida apropiados.

Procedimiento General para los Intermediarios B-12 a B-15

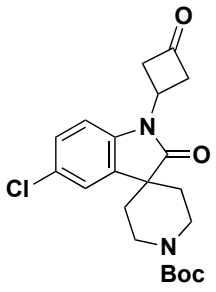
Tabla 12.

Núm. de intermediario	Estructura	Nombre	Masa exacta $[M+H]^+$
B-12		1-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 272,1 Encontrado 272,2
B-13		2-oxo-1-(2.2.2-trifluoroetil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 310,1 Encontrado 310,1
B-14		5-cloro-1-(2.2.2-trifluoroetil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 319,1 Encontrado 319,1
B-15		1-metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 242,1 Encontrado 242,2

Procedimiento General para el Intermediario B-16

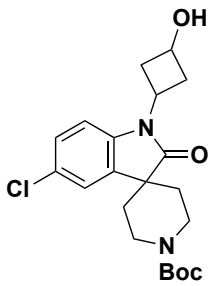


Paso 1: 5-cloro-2-oxo-1-(3-oxociclobutil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo



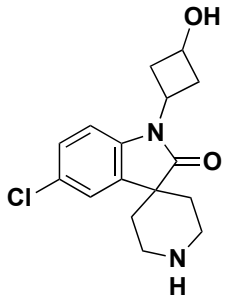
[1007] A una solución de 5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (**Intermediario B-3**, 1,00 g, 2,97 mmol) y 3-bromociclobutanona (1,33 g, 8,91 mmol) en DMF (13 mL) se le añadió K_2CO_3 (820 mg, 5,94 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (30 mL), y después se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 40 g, 0–30% EtOAc:Éter de petróleo) para dar 5-cloro-2-oxo-1-(3-oxociclobutil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo. MS = 349,0 $[M–C_4H_8+H]^+$.

Paso 2: 5-cloro-1-(3-hidroxiciclobutil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo



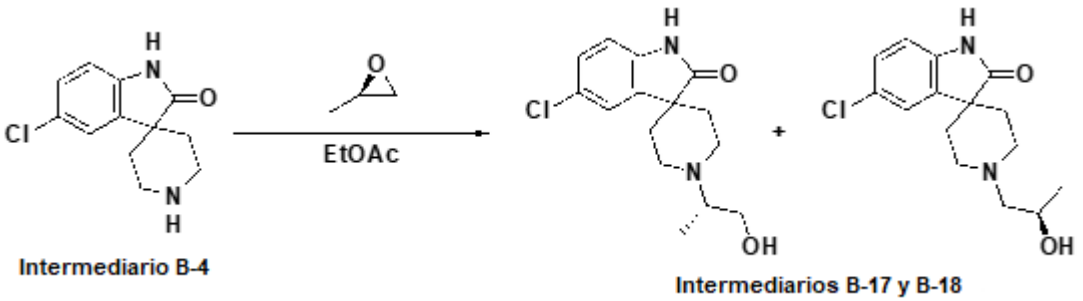
[1008] A una solución a 0 °C de 5-cloro-2-oxo-1-(3-oxociclobutil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,23 mmol) en THF (10 mL) se le añadió $NaBH_4$ (160 mg, 4,23 mmol). La mezcla se dejó templar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (20 mL) y después se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 20 g, 20–30% EtOAc:éter de petróleo) para dar 5-cloro-1-(3-hidroxiciclobutil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo. ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,60 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,35–7,28 (m, 2H), 5,32 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,22–4,14 (m, 1H), 3,99–3,91 (m, 1H), 3,72–3,63 (m, 4H), 2,66–2,52 (m, 4H), 1,77–1,62 (m, 4H), 1,44 (s, 9H).

Paso 3: 5-cloro-1-(3-hidroxiciclobutil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona



[1009] A una solución de 5-cloro-1-(3-hidroxiciclobutil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 0,983 mmol) en DCM (5 mL) se le añadió TFA (1,50 g, 13,5 mmol). Después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío, luego se diluyó con H_2O (5 mL), y se ajustó a pH = 7–8 mediante la adición gota a gota de $NaHCO_3$ acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar 5-cloro-1-(3-hidroxiciclobutil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-16**), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS =307,2 $[M+H]^+$.

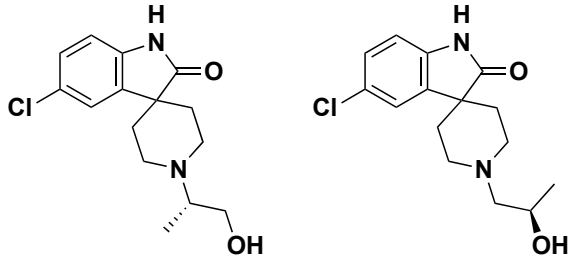
Procedimiento General para los Intermediarios B-17 a B-18



Intermediario B-4

Intermediarios B-17 y B-18

Paso 1: 5-cloro-1'-[(2*S*)-1-hidroxipropan-2-il]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona y 5-cloro-1 '-[(2*R*)-2-hidroxipropil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

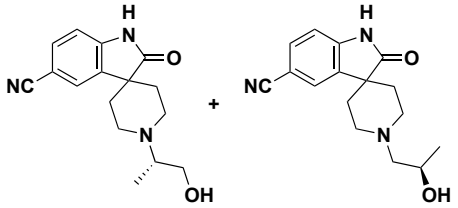


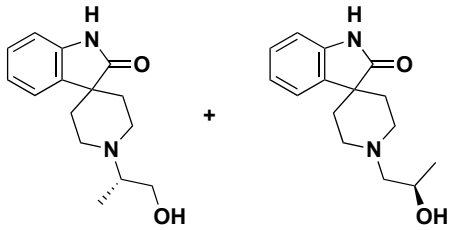
[1010] A una solución de 5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, 500 mg, 2,11 mmol) en EtOH (7 mL) se le añadió (2R)-2-metiloxirano (0,592 mL, 8,45 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La reacción se concentró al vacío para dar una mezcla de 5-cloro-1'-[(2*S*)-1-hidroxipropan-2-il]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona y 5-cloro-1'-[(2*R*)-2-hidroxipropil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediarios B-17 y B-18**). MS = 295,2 $[M+H]^+$.

[1011] Los siguientes intermediarios en la Tabla 13 se prepararon según procedimientos similares a los descritos para los **Intermediarios B-17** y **B-18** usando los materiales de partida apropiados.

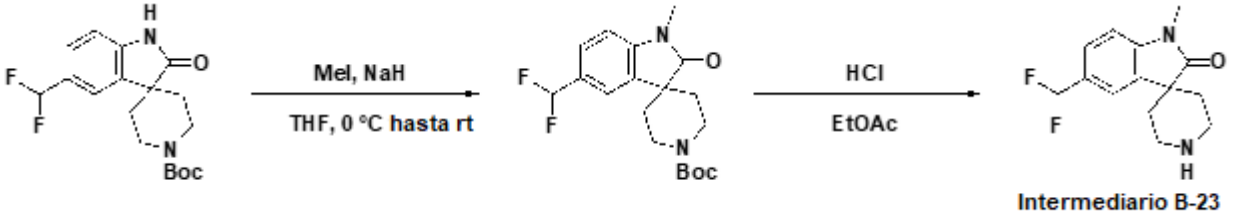
Procedimiento General para los Intermediarios B-19 a B-22

Tabla 13.

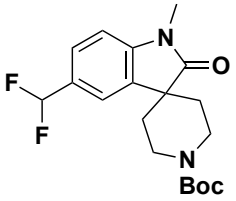
Núm. de intermediario	Estructura	Nombre	Masa exacta $[M+H]^+$	**Materiales de partida usados para los Intermediarios**
B-19 y **B-20**		(*S*)-1'-(1-hidroxipropan-2-il)-2-oxospiro[indolina-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo y 1'-[(2*R*)-2-hidroxipropil]-2-oxo-1,2-	Calculado 286,1 Encontrado 286,2	**B-9**

		dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo		
B-21 y **B-22**		1'-[(2*S*)-1-hidroxipropan-2-il]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona y 1'-[(2*R*)-2-hidroxipropil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 261,1 Encontrado 261,3	n/a

Procedimiento General para el Intermediario B-23

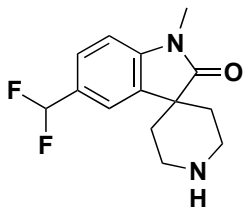


Paso 1: 5-(difluorometil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo



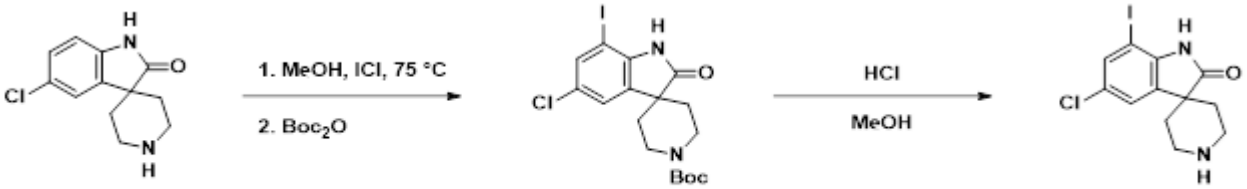
[1012] A una solución a 0 °C de 5-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (Procedimiento para el Intermediario B-1, Paso 3, 4,50 g, 12,8 mmol) en THF (50 mL) se le añadió hidruro de sodio (613 mg, 60 % en peso en aceite mineral, 15,3 mmol). Después de agitar durante 30 min, se añadió a la mezcla yodometano (2,18 g, 15,32 mmol). La mezcla se dejó templar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 5-(difluorometil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS = 311,1 $[M–C_4H_8+H]^+$.

Paso 2: 5-(difluorometil)-1-metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona



[1013] A una solución a 0°C de 5-(difluorometil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (4,00 g, 10,9 mmol) en EtOAc (20 mL) se le añadió 4,0 M HCl en EtOAc (20,0 mL, 80,0 mmol). La mezcla se dejó templar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Los sólidos resultantes se aislaron mediante filtración y se secaron al vacío para dar 5-(difluorometil)-1-metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-23**, sal de HCl), que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. MS **=** 267,1 $[M+H]^+$.

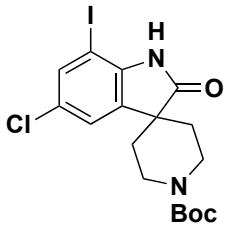
Procedimiento General para el Intermediario B-24



Intermediario B-4

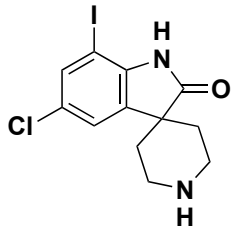
Intermediario B-24

Paso 1: 5-cloro-7-yodo-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo



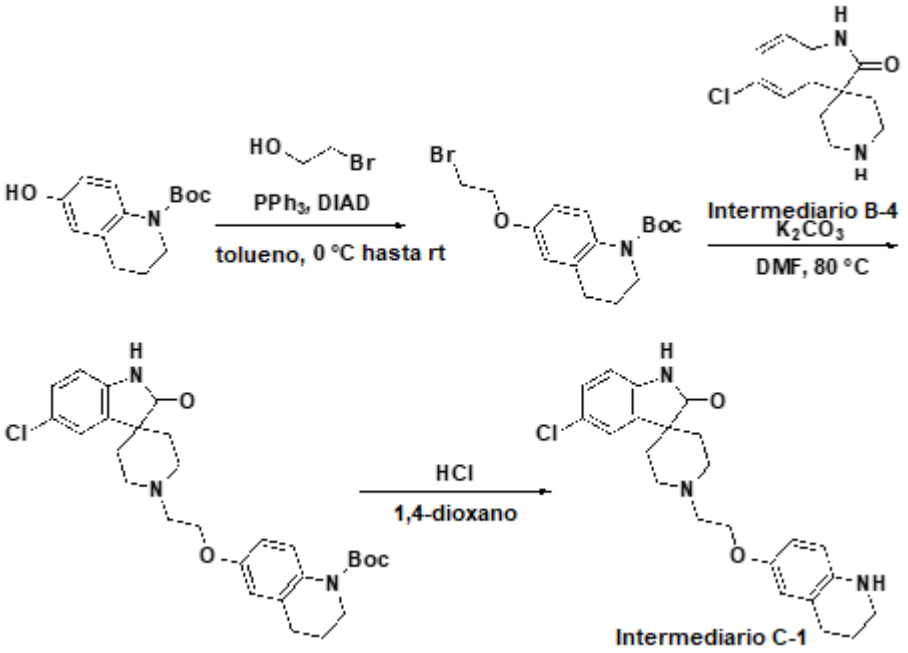
[1014] A una solución de 5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, 2,40 g, 10,1 mmol) en MeOH (20 mL) se le añadió ICl (2,59 mL, 50,7 mmol). La mezcla se agitó a 75 °C durante 36 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado (20 mL). La mezcla se concentró a presión reducida para remover el MeOH. La solución acuosa se ajustó a pH = 10 con $NaHCO_3$ acuoso saturado, y después se añadió carbonato de *terc*-butoxicarbonilo y *terc*-butilo (2,21 g, 10,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc **(3 x 20** mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en $\mathbf{Na_2SO_4}$, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (cartucho Biotage 25 g, 0–10% MeOH:DCM) para dar 5-cloro-7-yodo-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo.

Paso 2: 5-cloro-7-yodo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

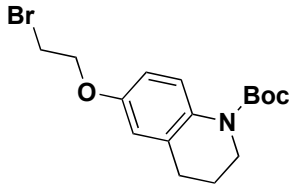


[1015] A una solución de 5-cloro-7-yodo-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (369 mg, 0,797 mmol) en MeOH (3 mL) se le añadió 4,0 M HCl en MeOH (15 mL, 60 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar 5-cloro-7-yodo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-24**). MS = 363,0 $[M+H]^+$.

Procedimiento General para el Intermediario C-1



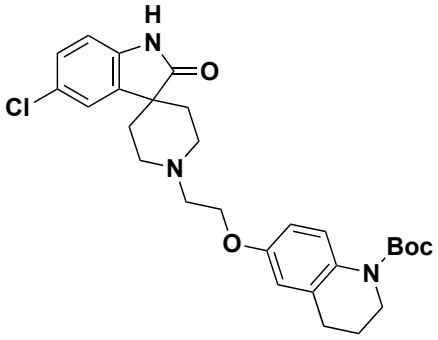
Paso 1: 6-(2-bromoetoxi)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-carboxilato de *terc*-butilo



[1016] A un vial que contenía 6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,500 g, 2,01 mmol) se le añadió tolueno (20 mL), bromoetanol (0,501 g, 4,01 mmol), luego PPh_3 unido a polímero (1,34 g, 3,00 mmol/g, 4,01 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota DIAD (0,608 g, 3,01 mmol). La mezcla se dejó templar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Los sólidos se removieron mediante filtración y se lavaron con EtOAc (25 mL). El filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 25 g, 0–10% EtOAc:hexanos) para dar 6-(2-bromoetoxi)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-carboxilato de *terc*-butilo. MS = 300,0

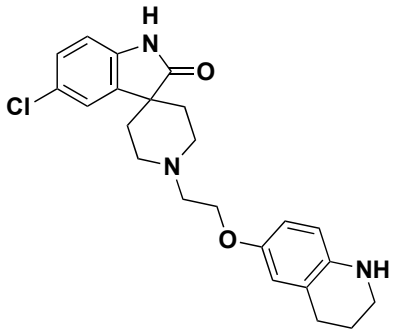
$[M–C_4H_8+H]^+$.

Paso 2: 6-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-carboxilato de *terc*-butilo



[1017] Una solución de 6-(2-bromoetoxi)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,561 mmol), 5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4 '-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, 161 mg, 0,589 mmol, sal de HCl) y K_2CO_3 (0,233 g, 1,68 mmol) en DMF (5,6 mL) se calentó a 80 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (25 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL).Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 25 g, 0–15% MeOH:DCM) para dar 6-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-carboxilato de *terc*-butilo. MS = 512,2 $[M+H]^+$.

Paso 3: 5-cloro-1'-[2-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-iloxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

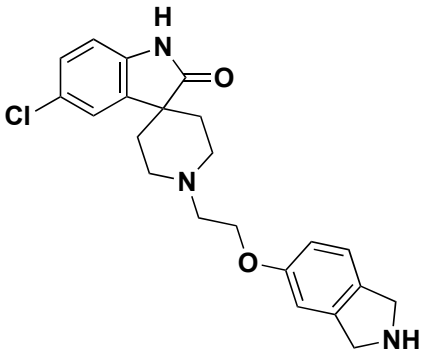
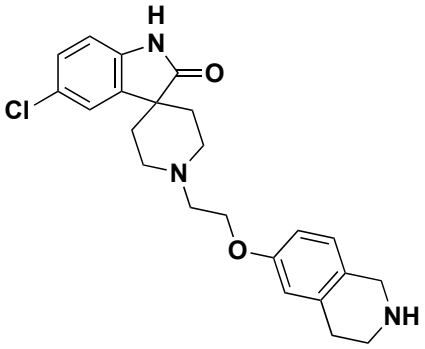
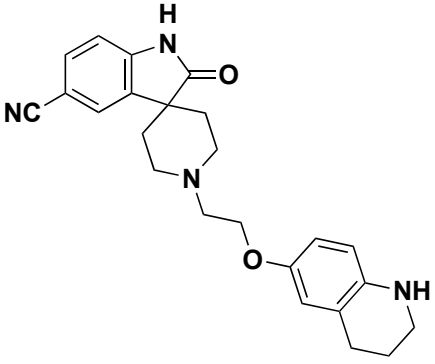


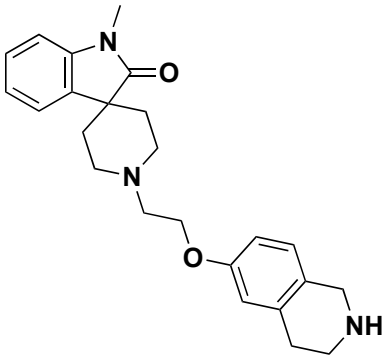
[1018] A una solución de 6-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-carboxilato de *terc*-butilo (177 mg, 0,346 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se le añadió 4,0 M HCl en 1,4-dioxano (2,16 mL, 8,64 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar 5-cloro-1'-[2-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-iloxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario C-1**, sal de HCl), que se usó en el paso posterior sin purificación adicional. MS = 412,1 $[M+H]^+$

[1019] Los siguientes intermediarios en la Tabla 14 se prepararon según procedimientos similares a los pasos 1–3 descritos para el **Intermediario C-1** usando los materiales de partida apropiados.

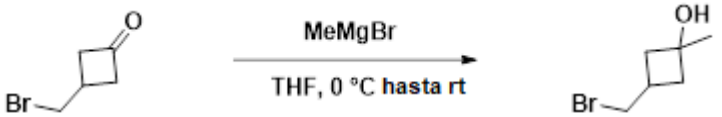
Procedimiento General para los Intermediarios C-2 a C-5

Tabla 14.

Núm. de intermediario	Estructura	Nombre	Masa exacta $[M+H]^+$	Materiales de partida usados para el Intermediario
C-2		5-cloro-1'-[2-(2,3-dihidro-1H-isoindol-5-iloxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (sal de HCl)	Calculado 398,2 Encontrado 398,1	**B-4**
C-3		5-cloro-1'-[2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-iloxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (sal de HCl)	Calculado 412,2 Encontrado 412,2	**B-4**
C-4		2-oxo-1'-[2-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-iloxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo (sal de HCl)	Calculado 403,2 Encontrado 403,2	**B-9**

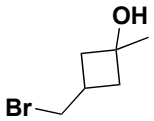
C-5		1-metil-1'-[2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-iloxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (sal de HCl)	Calculado 392,2 Encontrado 392,1	**B-6**

Procedimiento General para el Intermediario D-1



Intermediario D-1

Paso 1: 3-(bromometil)-1-metilciclobutan-1-ol



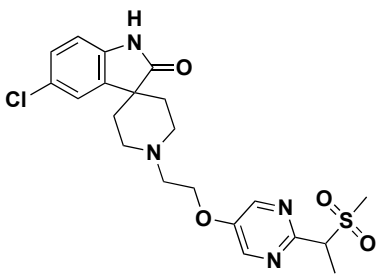
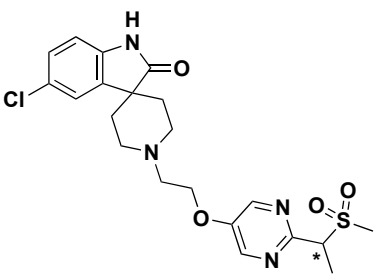
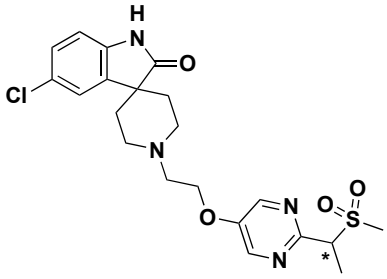
[1020] A una solución a 0 °C de 3-(bromometil)ciclobutanona (3,00 g, 18,4 mmol) en THF (30 mL) se le añadió MeMgBr 3,0 M en 2-MeTHF (6,8 mL, 20,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante adición de solución de NH_4Cl acuoso saturado (30 mL), y después se extrajo con 3:1 DCM/MeOH (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar 3-(bromometil)-1-metilciclobutan-1-ol (**Intermediario D-1**), que se usó en el paso posterior sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 4,13 (s, 1H), 3,52 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,17 – 2,11 (m, 1H), 2,08 – 1,99 (m, 2H), 1,72 – 1,66 (m, 2H), 1,20 (s, 3H).

Ejemplo 1

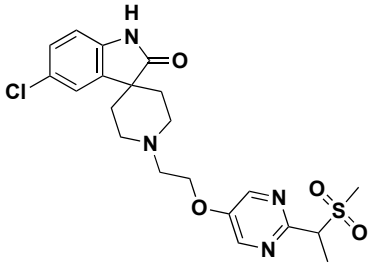
5-cloro-1'-(2-{[2-(1-metanosulfoniletil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 1)

5-cloro-1'-[2-({2-[(1*S*) o (1*R*)-1-metanosulfoniletil]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 2) y

5-cloro-1'-[2-({2-[(1*R*) o (1*S*)-1-metanosulfoniletil]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 3)

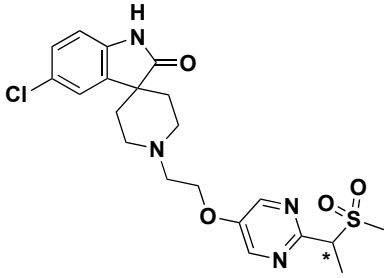
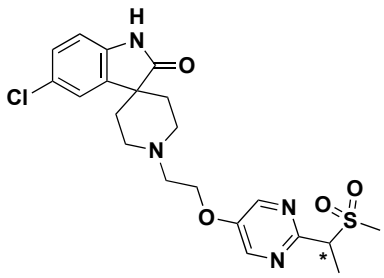




Paso 1: 5-cloro-1'-(2-{[2-(1-metanosulfoniletil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona



[1021] A un vial se le añadió 5-(2-bromoetoxi)-2-(1-metanosulfoniletil)pirimidina (**Intermediario A-75**, 221 mg, 0,714 mmol), 5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, 150 mg, 0,55 mmol, sal de HCl), seguido de DMF (2,7 mL). Luego se añadió K_2CO_3 (0,19 g, 1,37 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C. Después de 2 h, la reacción se retiró del fuego y se diluyó con EtOAc, luego se filtró sobre Celite. El filtrado se concentró, y el residuo se diluyó en una mezcla 1:1 de MeCN y H_2O (3 mL). La purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex Kinetex C_{18}, 5–40% MeCN en agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%) proporcionó 5-cloro-1'-(2-{[2-(1-metanosulfoniletil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 1**). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10,42 (s, 1H), 8,58 (s, 2H), 7,44 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,58 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,29–4,27 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,91–2,79 (m, 4H), 2,66–2,64 (m, 2H), 1,71–1,69 (m, 2H), 1,66–1,61 (m, 5H). MS = 465,03 $[M+H]^+$.

Paso 2: 5-cloro-1'-[2-({2-[(1*S*) o (1*R*)-1-metanosulfoniletil]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 2) y 5-cloro-1'-[2-({2-[(1*R*) o (1*S*)-1-metanosulfoniletil]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 3)

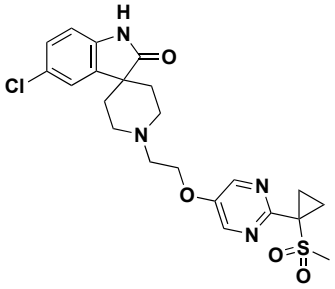



[1022] 5-cloro-1'-(2-{[2-(1-metanosulfoniletil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona se separó por SFC quiral preparativo (Daicel Chiralpak AD-3, 55% de isopropanol con NH_4OH al 0,1%

en CO_2). El primer enantiómero de elución del compuesto del título, 5-cloro-1'-[2-({2-[(1*S*) o (1*R*)-1-metanosulfoniletil]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 2**): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,45 (s, 1H), 8,61 (s, 2H), 7,47 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,62 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,31 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,93–2,82 (m, 4H), 2,71–2,62 (m, 2H), 1,78–1,71 (m, 2H), 1,70–1,63 (m, 5H). MS = 465,1 $[M+H]^+$.El segundo enantiómero de elución del compuesto del título, 5-cloro-1'-[2-({2-[(1*R*) o (1*S*)-1-metanosulfoniletil]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 3**): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,50 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,29–7,22 (m, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,67 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,36 (br s, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,98–2,87 (m, 4H), 2,76–2,67 (m, 2H), 1,79–1,78 (m, 2H) 1,72–1,70 (m, 5H). MS = 465,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 2

5-cloro-1'-(2-{[2-(1-metanosulfonilciclopropil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 4)

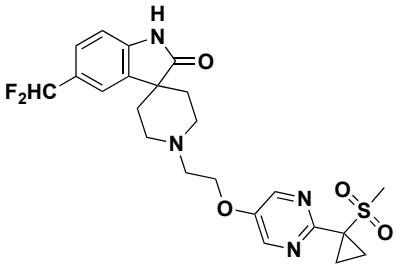
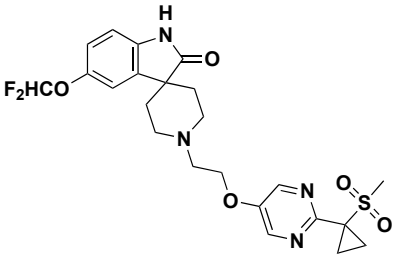


[1023] A una solución de 5-(2-bromoetoxi)-2-(1-metanosulfonilciclopropil)pirimidina (**Intermediario A-76**, 300 mg, 0,93 mmol) y 5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, 0,306 g, 1,12 mmol, sal de HCl) en DMF (4,7 mL) se le añadió K_2CO_3 (0,387 g, 2,80 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 h. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. La purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex Kinetex C_{18}, 5–40% MeCN en agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%) proporcionó 5-cloro-1'-(2-{[2-(1-metanosulfonilciclopropil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 4**). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10,49 (s, 1H), 8,61 (s, 2H), 7,50 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,34 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,96–2,85 (m, 4H), 2,73–2,68 (m, 2H), 1,80–1,67 (m, 6H), 1,60–1,58 (m, 2H). MS = 477,12 $[M+H]^+$.

[1024] Los siguientes compuestos en la Tabla 15 se prepararon según procedimientos análogos a los descritos para el **Compuesto 4** usando los materiales de partida apropiados.

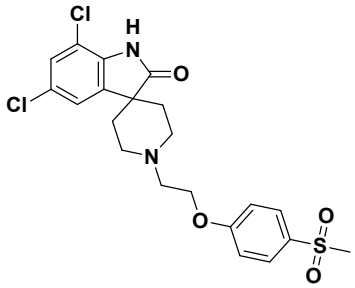
Tabla 15.

#	Estructura	Nombre IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$	Intermediarios usados	Espectros de HNMR

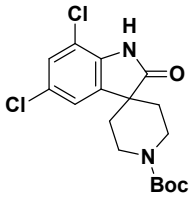
5		5-(difluorometil)-1'-(2-{[2-(1-metanosulfonilciclopropil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 493,2 Encontrado 493,2	**A-76** y **B-1**	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25/26 H): δ 8,34 (s, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,34–7,25 (m, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,54 (t, *J* = 56,5 Hz, 1H), 4,35 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,30 (t, *J* = 11,8 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,14 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,06 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 2,22 (s, 2H), 1,94–1,82 (m, 4H), 1,72–1,57 (m, 2H).
6		5-(difluorometoxi)-1'-(2-{[2-(1-metanosulfonilciclopropil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 509,2 Encontrado 509,1	**A-76** y **B-2**	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10,39 (s, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,03 (t, *J* = 74,7 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,4, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,30 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,29 (br s, 3H), 2,99–2,86 (m, 4H), 2,75–2,66 (m, 2H), 1,77–1,73 (m, 2H), 1,68–1,65 (m, 4H), 1,54–1,51 (m, 2H).

Ejemplo 3

5,7-dicloro-1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 7)

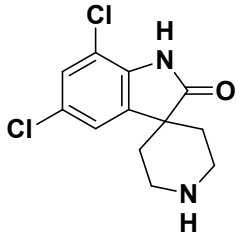


Paso 1: 5,7-dicloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo



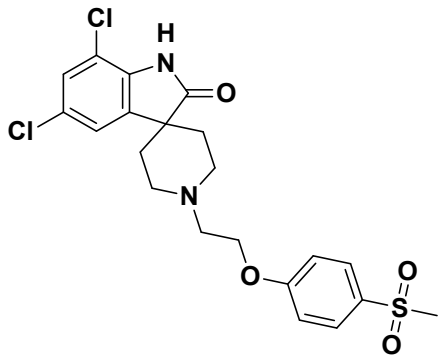
[1025] A una solución de (2,4-diclorofenil)hidrazina (2,60 g, 12,2 mmol, sal de HCl) en $CHCl_3$ (30 mL) se le añadió TEA (1,30 mL, 9,36 mmol), 4-formilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,00 g, 9,36 mmol) y TFA (2,80 mL, 28,1 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 17 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió en porciones *m*-CPBA (1,14 g, 85 % de pureza, 5,63 mmol). Después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con Na_2CO_3 acuoso saturado (60 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado (50 mL) y salmuera (2 x 50 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 25 g, 0–40% EtOAc:éter de petróleo). El residuo se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex Luna C_{18}, 40–75% MeCN: 10 mM TFA en H_2O) para dar 5,7-dicloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo. MS = 315,0 $[M–C_4H_8+H]^+$.

Paso 2: 5,7-dicloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona



[1026] A una solución de 5,7-dicloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (280 mg, 0,75 mmol) en EtOAc (5 mL) se le añadió 4,0 M HCl en EtOAc (10 mL, 40 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar 5,7-dicloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona. MS = 271,0 / 273,0 $[M+H]^+$.

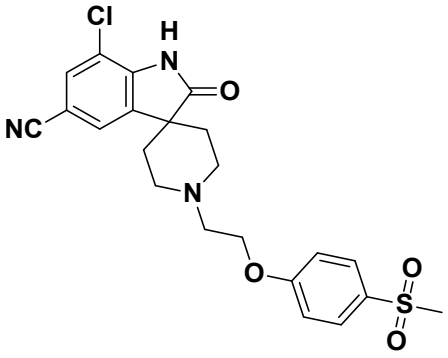
Paso 3: 5,7-dicloro-1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 7)

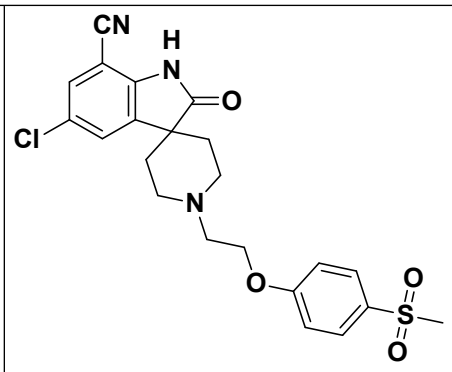


[1027] Una mezcla de 5,7-dicloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (100 mg, 0,325 mmol, sal de HCl), 1-(2-bromoetoxi)-4-metilsulfonil-benceno (**Intermediario A-3**, 77,1 mg, 0,276 mmol) y K_2CO_3 (89,9 mg, 650 mmol) en MeCN (4 mL) se agitó a 70 °C durante 3 h. Después de enfriar la reacción hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 15 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Waters Xbridge BEH C_{18}, 30–60% MeCN:10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 5,7-dicloro-1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 7**): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,90 (br s, 1H), 7,85–7,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,43–7,42 (m, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,25 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,92–2,86 (m, 4H), 2,70–2,74 (m, 2H), 1,80–1,78 (m, 4H). MS = 469,1 $[M+H]^+$.

[1028] Los siguientes compuestos en la Tabla 16 se prepararon según procedimientos similares a los pasos 1–3 descritos para el **Compuesto 7** usando los materiales de partida apropiados.

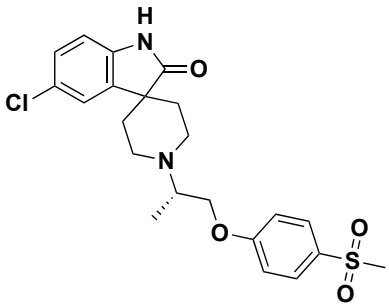
Tabla 16.

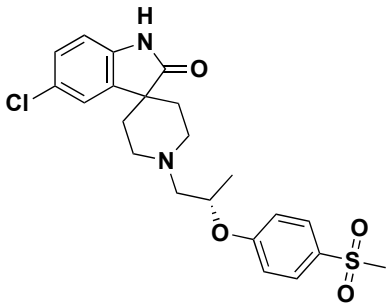
#	Estructura	Nombre IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$	Intermediario usado
8		7-cloro-1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina]-5-carbonitrilo	Calculado 460,1 Encontrado 460,1	**A-3**

9		5-cloro-1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina]-7-carbonitrilo	Calculado 460,1 Encontrado 460,2	**A-3**

Ejemplo 4

5-cloro-1'-[(2*S*)-1-(4-metanosulfonilfenoxi)propan-2-il]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 10) y 5-cloro-1'-[(2*S*)-2-(4-metanosulfonilfenoxi)propil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 11)



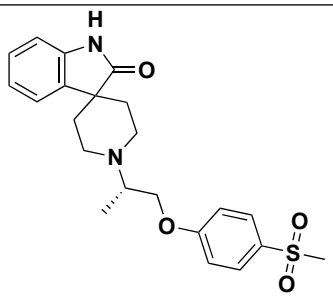
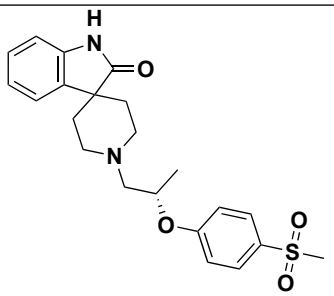


[1029] A una mezcla de 5-cloro-1'-[(2*S*)-1-hidroxipropan-2-il]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona y 5-cloro-1'-[(2*R*)-2-hidroxipropil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediarios B-17** y **B-18**, 200 mg, 0,678 mmol) y 4-metilsulfonilfenol (175 mg, 1,02 mmol) en THF (1 mL) se le añadió PPh_3 (267 mg, 1,02 mmol). La mezcla se enfrió a 0°C, y se añadió gota a gota DIAD (0,198 g, 1,02 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con H_2O (10 mL), después se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (8 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 12 g, 0–100% EtOAc:éter de petróleo). El residuo se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Waters Xbridge BEH C_{18}, 30–50% MeCN:10 mM NH_4HCO_3 en H_2O). El primer producto de elución, 5-cloro-1'-[(2*S*)-1-(4-metanosulfonilfenoxi)propan-2-il]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 10**): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,49 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,24–7,21 (m, 3H), 6,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,26–4,22 (m, 1H), 4,10–4,06 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,14–3,12 (m, 1H), 3,02–3,00 (m, 2H), 2,84–2,74 (m, 2H), 1,77–1,66 (m, 4H), 1,16 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), MS = 449,1 $[M+H]^+$. El segundo producto de elución, 5-cloro-1'-[(2*S*)-2-(4-metanosulfonilfenoxi)propil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 11**): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,49 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,24–7,19 (m, 3H), 6,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,89–4,85 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,90–2,88 (m, 2H), 2,78–2,76 (m, 1H), 2,70–2,63

(m, 3H), 1,75–1,64 (m, 4H), 1,30 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H). MS = 449,1 $[M+H]^+$.

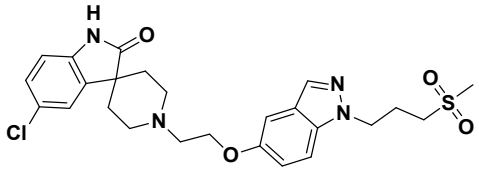
[1030] Los siguientes compuestos en la Tabla 17 se prepararon según procedimientos similares a los pasos descritos para el **Compuesto 10** y **Compuesto 11** usando los materiales de partida apropiados.

Tabla 17.

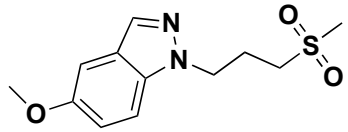
#	Estructura	Nombre IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$	Paso 2 Columna	Paso 2 Orden de elución	Intermediarios usados
12		1'-[(2*S*)-1-(4-metanosulfonilfenoxi) propan-2-il]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 415,1 Encontrado 415,2	Columna Waters Xbridge BEH C_{18}	1.°	**B-21 & B-22**
13		1'-[(2*S*)-2-(4-metanosulfonilfenoxi) propil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 415,1 Encontrado 415,1	Columna Waters Xbridge BEH C_{18}	2.°	**B-21 & B-22**

Ejemplo 5

5-cloro-1'-(2-{[1-(3-metanosulfonilpropil)-1H-indazol-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 14)



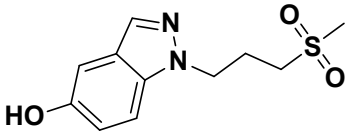
Paso 1: 1-(3-metanosulfonilpropil)-5-metoxi-1H-indazol



[1031] Una mezcla de 5-metoxi-1H-indazol (200 mg, 1,35 mmol), metanosulfonato de 3-metilsulfonilpropilo (292 mg, 1,35 mmol) y Cs_2CO_3 (880 mg, 2,70 mmol) en DMF (5 mL) se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante adición de H_2O (20 mL), y después se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se

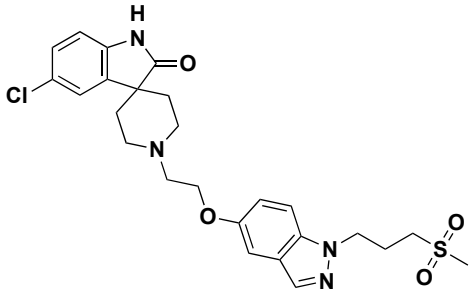
secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2, 100% EtOAc). El producto de polaridad más baja (mayor R_f), deseado 1-(3-metanosulfonilpropil)-5-metoxi-1H-indazol: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,96 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 4,50 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,08 (dd, *J* = 10,4, 5,6 Hz, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,26-2,18 (m, 2H). MS = 269,1 $[M+H]^+$. El producto de polaridad más alta, subproducto 2-(3-metanosulfonilpropil)-5-metoxi-2H-indazol: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,21 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 4,50 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,11–3,07 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,36–2,28 (m, 2H). MS = 269,1 $[M+H]^+$.

Paso 2: 1-(3-metanosulfonilpropil)-1H-indazol-5-ol



[1032] A una solución a 0 °C de 1-(3-metanosulfonilpropil)-5-metoxi-1H-indazol (150 mg, 0,559 mmol) en DCM (8 mL) se le añadió gota a gota BBr_3 (215 µl, 2,24 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición de H_2O (10 mL), después se ajustó a pH = 9 con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con DCM (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar 1-(3-metanosulfonilpropil)-1H-indazol-5-ol. MS = 255,1 $[M+H]^+$.

Paso 3: 5-cloro-1'-(2-{[1-(3-metanosulfonilpropil)-1H-indazol-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 14)

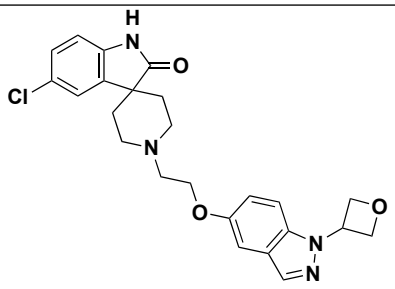
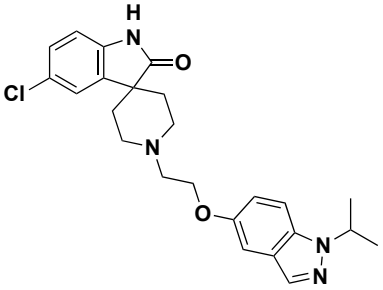


[1033] Una mezcla de 1-(3-metanosulfonilpropil)-1H-indazol-5-ol (30 mg, 0,118 mmol), 5-cloro-1'-(2-cloroetil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-5**, 52,9 mg, 0,177 mmol), NaI (0,8 mg, 5,90 $u$mol) y K_2CO_3 (16,3 mg, 0,118 mmol) en acetona (1 mL) se agitó a 50 °C durante 16 h. Después de enfriar la reacción hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Waters Xbridge BEH C_{18}, 25–60% MeCN:10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 5-cloro-1'-(2-{[1-(3-metanosulfonilpropil)-1H-indazol-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 14**): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,50 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,24–7,22 (m, 2H), 7,10 (d, *J* =

8,8 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,50 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,16 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,08 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,94–2,87 (m, 4H), 2,72–2,70 (m, 2H), 2,22–2,20 (m, 2H), 1,79–1,70 (m, 4H). MS = 517,2 $[M+H]^+$.

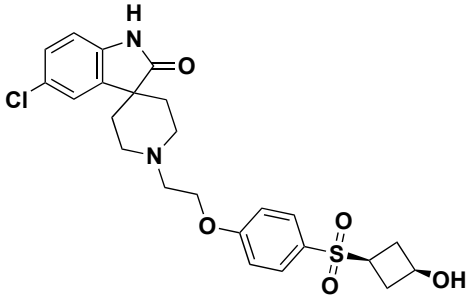
[1034] Los siguientes compuestos en la Tabla 18 se prepararon según procedimientos similares a los pasos 1–3 descritos para el **Compuesto 14** usando los materiales de partida apropiados. La separación del paso 1 de los regisómeros de indazol se realizó utilizando cromatografía en columna de SiO_2 en fase normal.

Tabla 18.

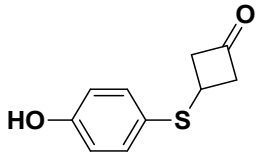
#	Estructura	Nombre IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$	Paso 1 Orden de elución	Intermediario usado
15		5-cloro-1'-(2-{[1-(oxetan-3-il)-1H-indazol-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina]-2-ona	Calculado 453,1 Encontrado 453,2	Primero; producto de menor polaridad	**B-5**
16		5-cloro-1'-(2-{[1-(propan-2-il)-1H-indazol-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina]-2-ona	Calculado 439,1 Encontrados 439,3	Primero; producto de menor polaridad	**B-5**

Ejemplo 6

5-cloro-1'-[2-(4-{[(cis)-3-hidroxiciclobutil]sulfonil}fenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 17)

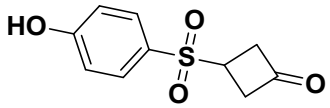


Paso 1: 3-[(4-hidroxifenil)sulfanil]ciclobutan-1-ona



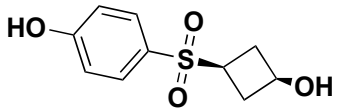
[1035] A una solución de 4-sulfanilfenol (200 mg, 1,59 mmol) y 3-bromociclobutanona (236 mg, 1,59 mmol) en acetona (2 mL) se le añadió K_2CO_3 (219 mg, 1,59 mmol) y NaI (237 mg, 1,59 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2, EtOAc:éter de petróleo 1:2) para dar 3-[(4-hidroxifenil)sulfanil]ciclobutan-1-ona. MS = 195,0 $[M+H]^+$.

Paso 2: 3-(4-hidroxibencenosulfonil)ciclobutan-1-ona



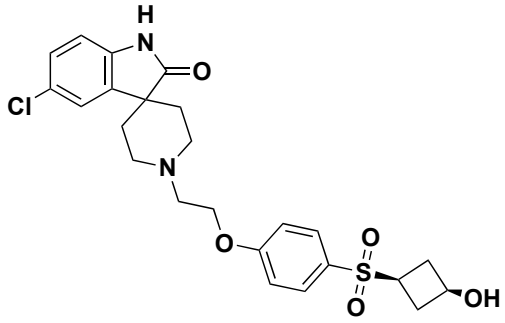
[1036] A una solución a 0 °C de 3-[(4-hidroxifenil)sulfanil]ciclobutan-1-ona (50,0 mg, 0,257 mmol) en THF (2 mL) y H_2O (1 mL) se le añadió Oxone (316 mg, 0,514 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición de $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado (3 mL), después se diluyó con H_2O (5 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2, EtOAc:éter de petróleo 1:1) para dar 3-(4-hidroxibencenosulfonil)ciclobutan-1-ona. MS = 225,0 $[M–H]^+$.

Paso 3: Preparación de 4-{[(*cis*)-3-hidroxiciclobutil]sulfonil}fenol



[1037] A una solución a 0 °C de 3-[(4-hidroxifenil)sulfanil]ciclobutan-1-ona (75,0 mg, 0,331 mmol) en THF (5 mL) se le añadió $NaBH_4$ (25 mg, 0,662 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (5 mL), se diluyó con H_2O (5 mL), y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar 4-{[(*cis*)-3-hidroxiciclobutil]sulfonil}fenol bruto, que se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. MS = 229,1 $[M+H]^+$.

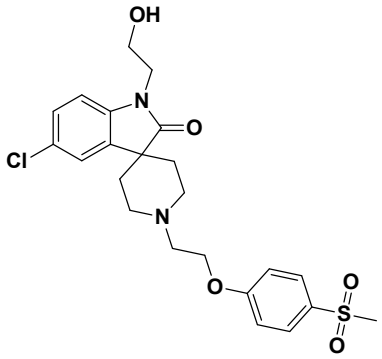
Paso 4: 5-cloro-1'-[2-(4-{[(*cis*)-3-hidroxiciclobutil]sulfonil}fenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 17)



[1038] A una solución de 4-{[(*cis*)-3-hidroxiciclobutil]sulfonil}fenol (100 mg, 0,438 mmol) y 5-cloro-1'-(2-cloroetil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-5**, 196 mg, 0,657 mmol) en DMF (3 mL) se le añadió Ag_2O (203 mg, 0,876 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Waters Xbridge BEH C_{18}, 25–55% MeCN: 10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 5-cloro-1'-[2-(4-{[(*cis*)-3-hidroxiciclobutil]sulfonil}fenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 17**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,49 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,24–7,21 (m, 1H), 7,19 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,44 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,24 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,99–3,91 (m, 1H), 3,53–3,45 (m, 1H), 2,95–2,86 (m, 4H), 2,71–2,66 (m, 2H), 2,32–2,26 (m, 2H), 2,15–2,03 (m, 2H), 1,80–1,68 (m, 4H). MS = 491,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 7

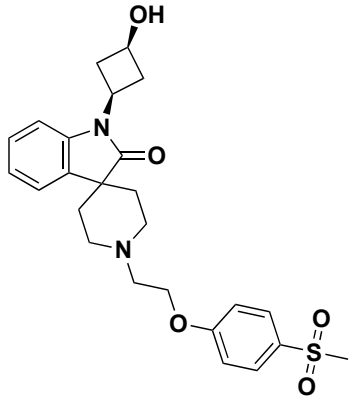
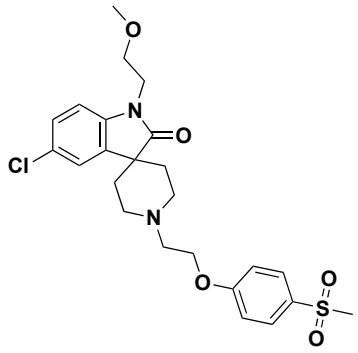
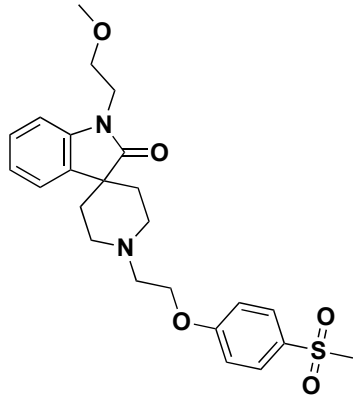
5-cloro-1-(2-hidroxietil)-1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 18)



[1039] A una solución de 5-cloro-1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 69**, 100 mg, 0,230 mmol) en DMF (1,0 mL) se le añadió K_2CO_3 (159 mg, 1,15 mmol) y 2-bromoetanol (54,6 µl, 0,768 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Waters Xbridge BEH C_{18}, 20–50% MeCN: 10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 5-cloro-1-(2-hidroxietil)-1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 18**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,54 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,82 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,26 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,73–3,68 (m, 2H), 3,57–3,54 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,98–2,86 (m, 4H), 2,76–2,69 (m, 2H), 1,77 (t, *J* = 5,2 Hz, 4H). MS = 479,1 $[M+H]^+$.

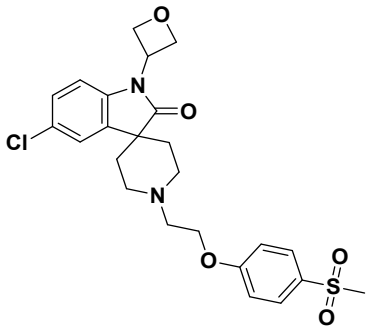
[1040] Los siguientes compuestos en la Tabla 19 se prepararon según procedimientos similares a los pasos descritos para el **Compuesto 18** usando los materiales de partida apropiados.

Tabla 19.

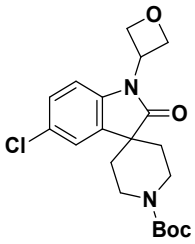
#	Estructura	Nombre IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$	Intermediario usado
19		1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1-[(*cis*)-3-hidroxiciclobutil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 471,1 Encontrado 471,2	**Compuesto 73**
20		5-cloro-1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1-(2-metoxietil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 493,2 Encontrado 493,2	**Compuesto 69**
21		1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1-(2-metoxietil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 459,2 Encontrado 459,2	**Compuesto 73**

Ejemplo 8

5-cloro-1'-(2-(4-(metilsulfonil)fenoxi)etil)-1-(oxetan-3-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 22)

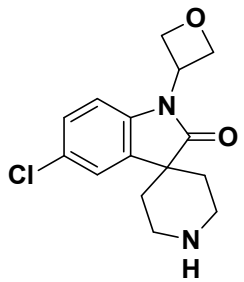


Paso 1: 5-cloro-1-(oxetan-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo



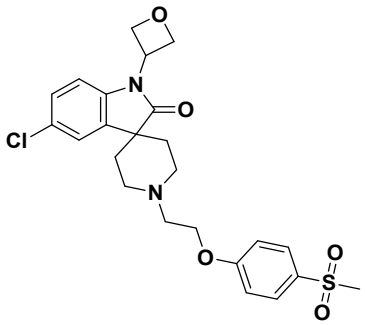
[1041] A una solución de 5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (**Intermediario B-3**, 300 mg, 0,891 mmol) en DMF (5 mL) se le añadió K_2CO_3 (369 mg, 2,67 mmol) y 3-yodooxetano (655 mg, 3,56 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 12 g, 0–18% EtOAc:éter de petróleo) para dar 5-cloro-1-(oxetan-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo. MS = 393,2 $[M+H]^+$.

Paso 2: 5-cloro-1-(oxetan-3-il)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona



[1042] Una solución de 5-cloro-1-(oxetan-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 509 mmol) en DCM (4 mL) y TFA (0,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 5-cloro-1-(oxetan-3-il)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona. MS = 293,1 $[M+H]^+$.

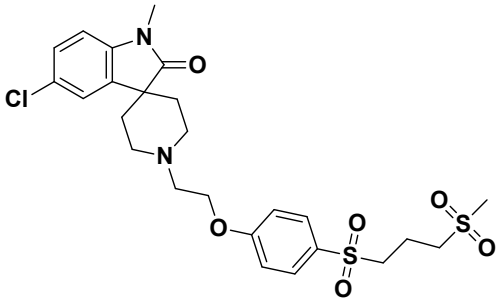
Paso 3: 5-cloro-1'-(2-(4-(metilsulfonil)fenoxi)etil)-1-(oxetan-3-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 22)

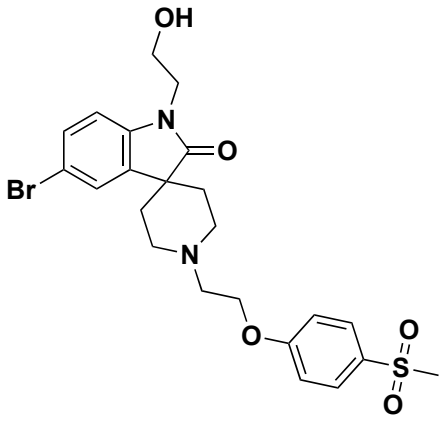
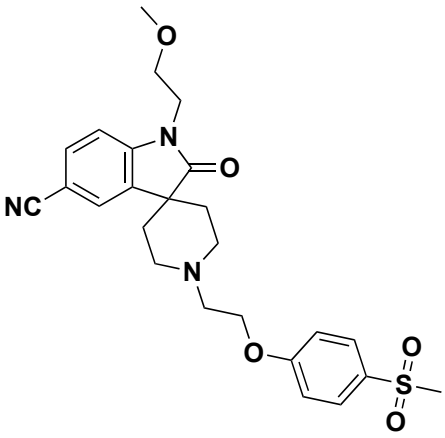


[1043] A una solución de 5-cloro-1-(oxetan-3-il)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (150 mg, 0,369 mmol, sal TFA) en MeCN (3 mL) se le añadió K_2CO_3 (102 mg, 0,737 mmol) y 1-(2-bromoetoxi)-4-metanosulfonilbenceno (**Intermediario A-3**, 154 mg, 0,553 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Waters Xbridge BEH C_{18}, 30–55% MeCN: 10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 5-cloro-1'-(2-(4-(metilsulfonil)fenoxi)etil)-1-(oxetan-3-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 22**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,42–7,34 (m, 2H), 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,43–5,35 (m, 1H), 5,00–4,87 (m, 4H), 4,25 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,94–2,88 (m, 4H), 2,75–2,19 (m, 2H), 1,85–1,75 (m, 4H). MS = 491,1 $[M+H]^+$.

[1044] Los siguientes compuestos en la Tabla 20 se prepararon según procedimientos similares a los pasos 1–3 descritos para el **Compuesto 22** usando los materiales de partida apropiados.

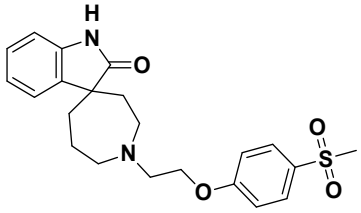
Tabla 20.

#	Estructura	Nombre IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$	Intermediario usado
23		5-cloro-1'-{2-[4-(3-metanosulfonilpropanosulfonil) fenoxi]etil}-1-metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 555,1 Encontrado 555,2	**A-10** y **B-3**

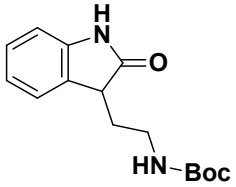
24		5-bromo-1-(2-hidroxietil)-1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 523,1 Encontrado 523,0	**A-3**
25		1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1-(2-metoxietil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 484,2 Encontrado 484,2	**A-3** y **B-8**

Ejemplo 9

1-(2-(4-(metilsulfonil)fenoxi)etil)espiro[azepano-4,3'-indolin]-2'-ona (Compuesto 26)



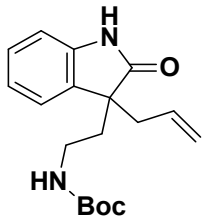
Paso 1: N-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)etil]carbamato de *terc*-butilo



[1045] A una solución de 2-(1H-indol-3-il)etan-1-amina (15 g, 93,6 mmol) en AcOH (90 mL) se le añadió una solución de HCl acuoso 12,0 M (45 mL, 540 mmol) en DMSO (15 mL) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (200 mL) y se ajustó a pH = 8 con la adición de Na_2CO_3 sólido. Se añadió oc_2O (21,8 g, 99,9 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró para dar un producto bruto, que se aisló como un

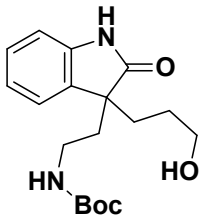
sólido. El producto bruto se trituró con éter de petróleo:EtOAc 4:1 y se filtró para dar *N*-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)etil]carbamato de *terc*-butilo. MS = 177,1 $[M–C_5H_8O_2+H]^+$.

Paso 2: N-{2-[2-oxo-3-(prop-2-en-1-il)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]etil}carbamato de terc-butilo



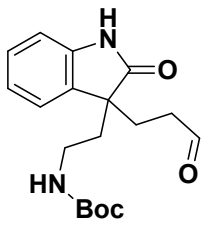
[1046] A una solución a 0 °C de *N*-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)etil]carbamato de *terc*-butilo (4,50 g, 16,3 mmol) en DMA (60 mL) se le añadió NaH (782 mg, 60 % en peso en aceite mineral, 19,5 mmol). Después de agitar durante 30 min, se añadió gota a gota 3-bromoprop-1-eno (1,97 g, 16,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante adición de H_2O (20 mL), y después se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 40 g, 0–18% EtOAc:éter de petróleo) para dar *N*-{2-[2-oxo-3-(prop-2-en-1-il)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]etil}carbamato de *terc*-butilo. MS = 217,1 $[M–C_5H_8O_2+H]^+$.

Paso 3:N-{2-[3-(3-hidroxipropil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]etil}carbamato de terc-butilo



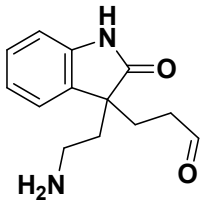
[1047] A una solución a 0 °C de *N*-{2-[2-oxo-3-(prop-2-en-1-il)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]etil}carbamato de *terc*-butilo (4,10 g, 13,0 mmol) en THF (50 mL) se le añadió 1,0 M BH_3•THF en THF (38,9 mL, 38,9 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (30 mL) a 0 °C, y luego se añadió NaOH (1,04 g, 25,9 mmol) y H_2O_2 en H_2O (5,27 mL, 30 % en peso, 54,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición de Na_2SO_3 acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na_2SO_3 acuoso saturado (2 x 20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 40 g, 0–100% EtOAc:éter de petróleo) para dar *N*-{2-[3-(3-hidroxipropil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]etil}carbamato de *terc*-butilo. MS = 235,2 $[M–C_5H_8O_2+H]^+$.

Paso 4:N-{2-[2-oxo-3-(3-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]etil}carbamato de terc-butilo



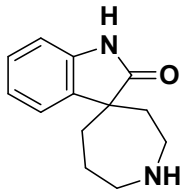
[1048] A una solución a –78 °C de $(COCl)_2$ (825 µl, 9,42 mmol) en DCM (50 mL) se le añadió gota a gota DMSO (981 µl, 12,6 mmol) seguido de *N*-{2-[3 -(3-hidroxipropil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]etil}carbamato de *terc*-butilo (2,10 g, 6,28 mmol). Después de 30 min, se añadió TEA (2,62 mL, 18,8 mmol). La mezcla se templó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar *N*-{2-[2-oxo-3-(3-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]etil}carbamato de *terc*-butilo, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS = 233,1 $[M–C_5H_8O_2+H]^+$.

Paso 5: 3-[3-(2-aminoetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]propanal



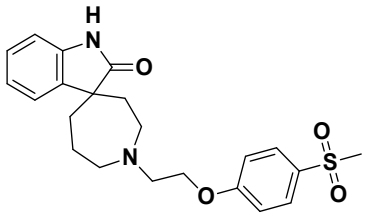
[1049] A una solución de *N*-{2-[2-oxo-3-(3-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]etil}carbamato de *terc*-butilo (600 mg, 1,81 mmol) en DCM (20 mL) se le añadió TFA (10,0 mL, 135 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar 3-[3-(2-aminoetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]propanal, que se usó en el paso posterior sin purificación adicional. . MS = 233,1 $[M+H]^+$.

Paso 6: 1',2'-dihidroespiro[azepano-4,3'-indol]-2'-ona



[1050] Una solución de 3-[3-(2-aminoetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]propanal (1,81 mmol, sal TFA) en MeOH (20 mL) se ajustó a pH = 6 mediante la adición gota a gota de TEA. Después se añadió $NaBH_3CN$ (210 mg, 3,35 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se inactivó mediante la adición de H_2O (10 mL) y luego se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Waters Xbridge BEH C_{18}, 1–30% MeCN:10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 1',2'-dihidroespiro[azepano-4,3'-indol]-2'-ona. MS = 217,1 $[M+H]^+$.

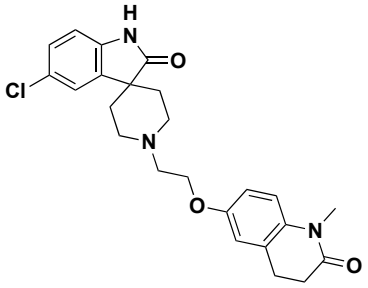
Paso 7: 1-(2-(4-(metilsulfonil)fenoxi)etil)espiro[azepano-4,3'-indolin]-2'-ona (Compuesto 26)



[1051] Una solución a 70 °C de espiro[azepano-4,3'-indolina]-2'-ona (50,0 mg, 0,231 mmol), 1-(2-bromoetoxi)-4-metanosulfonilbenceno (**Intermediario A-3**, 64,5 mg, 0,231 mmol) y K_2CO_3 (63,9 mg, 0,462 mmol) en MeCN (5 mL) se agitó durante 10 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Waters Welch Xtimate C_{18}, 5–25% MeCN: 0,04% HCl en H_2O) para dar 1-(2-(4-(metilsulfonil)fenoxi)etil)espiro[azepano-4,3'-indolin]-2'-ona (**Compuesto 26,** sal de HCl). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,08 (s, 1H), 10,52–10,46 (m, 1H), 7,91–7,88 (m, 2H), 7,52–7,40 (m, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,23–7,18 (m, 1H), 7,00 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,59–4,54 (m, 2H), 3,92–3,80 (m, 1H), 3,67–3,60 (m, 4H), 3,36–3,34 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,43–2,38 (m, 1H), 2,22–1,88 (m, 5H). MS = 415,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 10

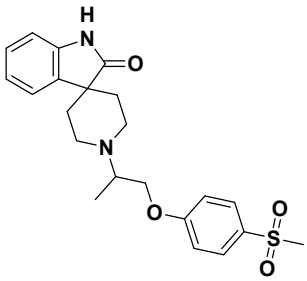
5-cloro-1'-[2-[(1-metil-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-6-il)oxi]etil]espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 27)



[1052] A una solución de 6-hidroxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona (**Intermediario A-70**, 50,0 mg, 0,282 mmol) y 5-cloro-1'-(2-cloroetil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-5**, 169 mg, 0,564 mmol) en DMF (1 mL) se le añadió K_2CO_3 (78,9 mg, 0,564 mmol). La mezcla se agitó a 50°C durante 12 h en atmósfera de N_2, se enfrío hasta temperatura ambiente, y después se filtró. El filtrado se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex Luna C_{18}, 5–25% MeCN: HCl al 0,04 % en H_2O) para dar 5-cloro-1'-[2-[(1-metil-2- oxo-3,4-dihidroquinolin-6-il)oxi]etil]espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 27**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,53–10,49 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,88–6,83 (m, 3H), 4,10 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,91–2,78 (m, 6H), 2,67–2,64 (m, 2H), 2,44–2,42 (m, 2H), 1,83–1,66 (m, 4H). MS = 440,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 11

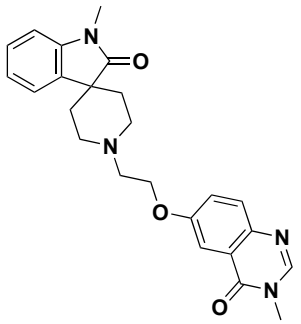
1'-(1-(4-(metilsulfonil)fenoxi)propan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 28)



[1053] Una mezcla a 50 °C de 1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (150 mg, 0,742 mmol), 1-(4-metanosulfonilfenoxi)propan-2-ona (**Intermediario A-1**, 169 mg, 0,742 mmol), Ti(*i*-PrO)$_4$ (211 mg, 0,742 mmol) y HOAc (4,0 mg, 0,074 mmol) en DCE (5 mL) se agitó durante 30 min. Después de enfriar a 0°C, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (236 mg, 1,11 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con la adición de H_2O (10 mL). La mezcla se filtró, y el filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (Phenomenex Gemini NX-C_{18}, 10–50% MeCN:10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 1'-(1-(4-(metilsulfonil)fenoxi)propan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 28**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,34 (s, 1H), 7,87–7,84 (m, 2H), 7,43–7,41 (m, 1H), 7,23–7,15 (m, 3H), 6,94–6,92 (m, 1H), 6,85–6,83 (m, 1H), 4,27–4,23 (m, 1H), 4,09–4,05 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,15–3,13 (m, 1H), 3,00–2,97 (m, 2H), 2,86–2,78 (m, 2H), 1,79–1,77 (m, 2H), 1,61–1,58 (m, 2H), 1,16 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). MS = 415,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 12

1-metil-1'-{2-[(3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 29)

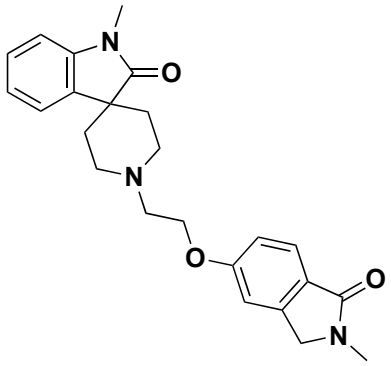
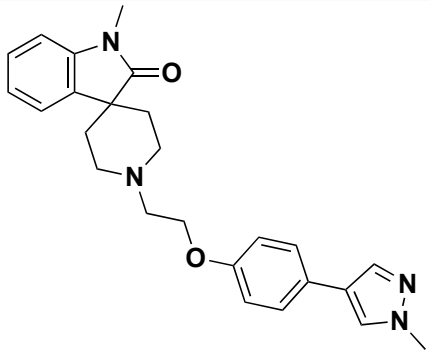
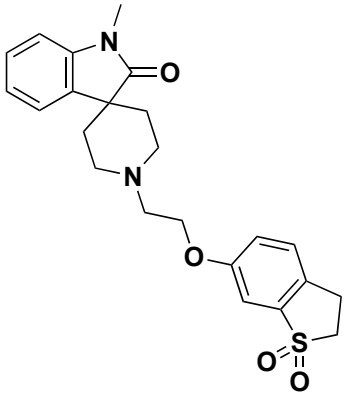


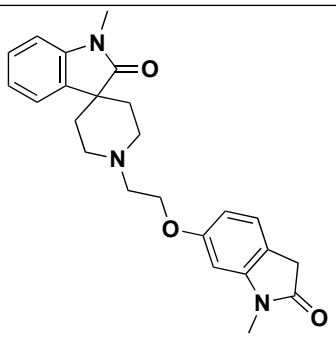
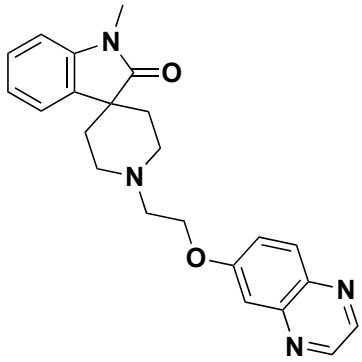
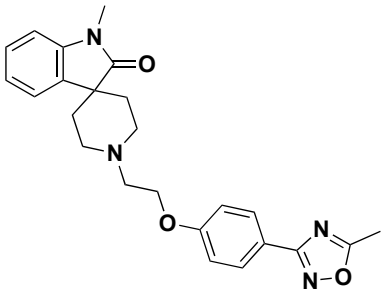
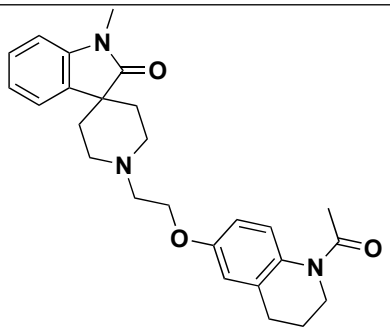
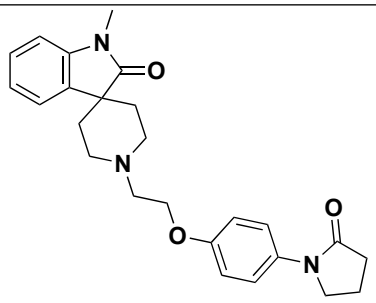
[1054] 1'-(2-hidroxietil)-1-metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-7**, 130 mg, 0,50 mmol) y 6-hidroxi-3-metil-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (88 mg, 0,50 mmol) se añadieron a un vial de 40 mL, seguido de tolueno (2,00 mL), PPh_3 unido a polímero (167 mg, 78,6 % de PPh_3 cargado por peso, 0,500 mmol) y DIAD (120 mg, 0,600 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, después se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (Phenomenex Gemini NX-C_{18}, 0–50% MeCN: 10 mM NH_4OH en H_2O) para dar 1'-(1-(4-(metilsulfonil)fenoxi)propan-2-il)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 29**). ^{1}H NMR (400 MHz,

$CDCl_3$): δ 7,96 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 2,85 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,99 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 8,88, 2,74 Hz, 2H), 7,27–7,31 (m, 1H), 7,00–7,12 (m, 1H), 6,84 (d, *J* = 7,67 Hz, 1H), 4,23–4,42 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,00–3,19 (m, 4H), 2,81–3,00 (m, 2H), 1,81–2,06 (m, 4H). MS = 419,2 $[M+H]^+$.

[1055] Los siguientes compuestos en la Tabla 21 se prepararon según procedimientos similares a los pasos descritos para el **Compuesto 29** usando los materiales de partida apropiados.

Tabla 21.

#	Estructura	Nombre IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$	Intermediario usado
30		1-metil-1'-{2-[(2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 406,2 Encontrado 406,2	**B-7**
31		1-metil-1'-{2-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 417,2 Encontrado 417,2	**B-7**
32		5-(2-{1-metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofen-1,1-diona	Calculado 427,1 Encontrado 427,2	**B-7**

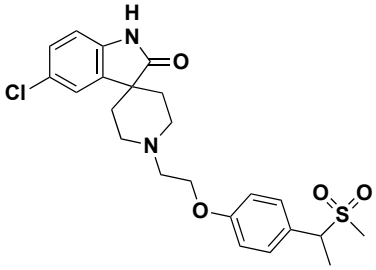
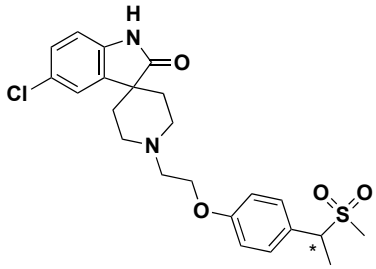
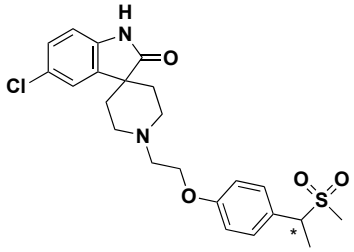
33		1-metil-1'-{2-[(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 406,2 Encontrado 406,2	**B-7**
34		1-metil-1'-[2-(quinoxalin-6-iloxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 389,1 Encontrado 389,2	**B-7**
35		1-metil-1'-{2-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 419,2 Encontrado 419,2	**B-7**
36		1'-{2-[(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]etil}-1-metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 434,2 Encontrado 434,3	**B-7**
37		1-metil-1'-{2-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 420,2 Encontrado 420,2	**B-7**

Ejemplo 13

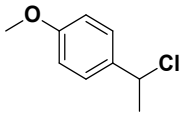
5-cloro-1'-{2-[4-(1-metanosulfoniletil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 38),

5-cloro-1'-(2-{4-[(1*S*) o (1*R*)-1-metanosulfoniletil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 39), y

5-cloro-1'-(2-{4-[(1*R*) o (1*S*)-1-metanosulfoniletil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 40)

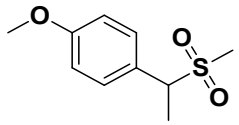




Paso 1: 1-(1-cloroetil)-4-metoxibenceno



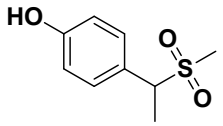
[1056] A una solución a 0 °C de 1-(4-metoxifenil)etan-1-ol (5,00 g, 32,9 mmol) en DCM (50 mL) se le añadió $SOCl_2$ (2,86 mL, 39,4 mmol). La mezcla se dejó templar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar 1-(1-chloroetil)-4-metoxibenceno, que se llevó al siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 2: 1-(1-metanosulfoniletil)-4-metoxibenceno



[1057] Una mezcla de 1-(1-cloroetil)-4-metoxibenceno (6,00 g, 35,1 mmol) y metanosulfinato de sodio (7,18 g, 70,3 mmol) en DMF (60 mL) se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante adición de H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (50 mL), salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 80 g, 0–50% EtOAc:éter de petróleo) para dar 1-(1-metanosulfoniletil)-4-metoxibenceno. MS = 135,1 $[M–CH_3SO_2]^+$.

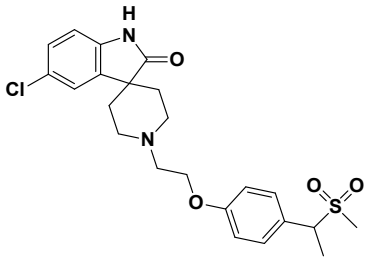
Paso 3: 4-(1-metanosulfoniletil)fenol



[1058] A una solución de 1-(1-metanosulfoniletil)-4-metoxibenceno (500 mg, 2,33 mmol) en MeCN (5 mL) se le añadió NaI (1,40 g, 9,33 mmol) y TMSCl (1,18 mL, 9,33 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16

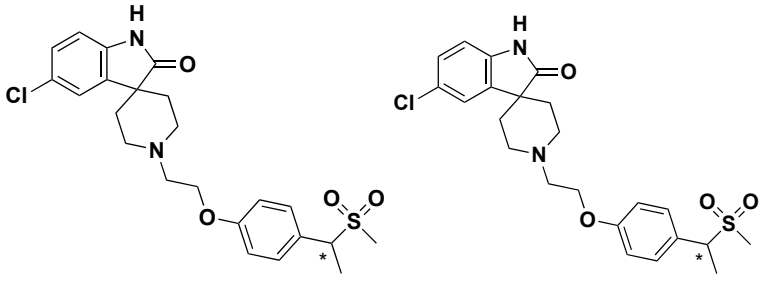
h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado (60 mL), salmuera (60 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 12 g, 25–50% EtOAc:éter de petróleo) para dar 4-(1-metanosulfoniletil)fenol. MS = 218,2 $[M+NH_4]^+$.

Paso 4: 5-cloro-1'-{2-[4-(1-metanosulfoniletil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 38)



[1059] A una mezcla de 5-cloro-1'-(2-cloroetil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-5**, 269 mg, 0,899 mmol) en acetona (10 mL) se le añadió NaI (4,5 mg, 0,030 mmol), K_2CO_3 (82,8 mg, 0,599 mmol) y 4-(1-metanosulfoniletil)fenol (120 mg, 0,599 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (Phenomenex Gemini NX-C_{18}, 20–50% MeCN: 10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 5-cloro-1'-{2-[4-(1-metanosulfoniletil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 38**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,49 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,23 (m, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,47 (m 1H), 4,14 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,91–2,84 (m, 4H), 2,77 (s, 3H), 2,73–2,65 (m, 1H), 1,83–1,67 (m, 5H), 1,59 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS = 463,3 $[M+H]^+$.

Paso 5: 5-cloro-1'-(2-{4-[(1*S*) o (1*R*)-1-metanosulfoniletil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 39) y 5-cloro-1'-(2-{4-[(1*R*) o (1*S*)-1-metanosulfoniletil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 40)

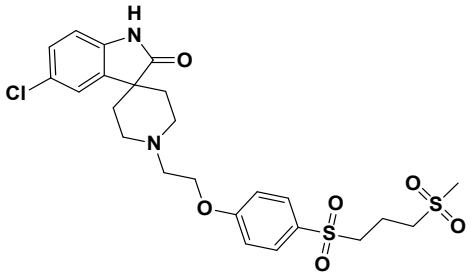


[1060] 5-cloro-1'-{2-[4-(1-metanosulfoniletil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 38**, 45 mg, 0,060 mmol) se separó mediante SFC quiral preparativa (columna Chiralcel OD-3, 60% etanol con NH_4OH al 0,1% en CO_2). El primer enantiómero de elución del compuesto del título, 5-cloro-1'-

(2-{4-[(1*S*) o (1*R*)-1-metanosulfoniletil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 39**): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,50 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,23 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,47 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,14 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,92–2,89 (m, 2H), 2,86–2,83 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,71–2,68 (m, 2H), 1,82–1,67 (m, 4H), 1,59 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS = 463,2 $[M+H]^+$. El segundo enantiómero de elución del compuesto del título, 5-cloro-1'-(2-{4-[(1*R*) o (1*S*)-1-metanosulfoniletil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 40**): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,49 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,23 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,47 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,14 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,95–2,88 (m, 2H), 2,85 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,74–2,68 (m, 2H), 1,82–1,68 (m, 4H), 1,60 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS = 463,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 14

5-cloro-1'-{2-[4-(3-metanosulfonilpropanosulfonil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 41)

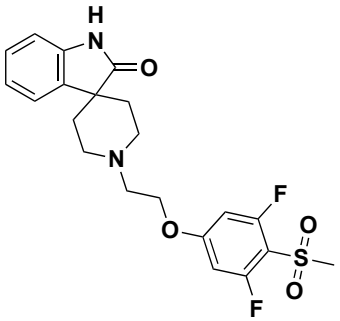
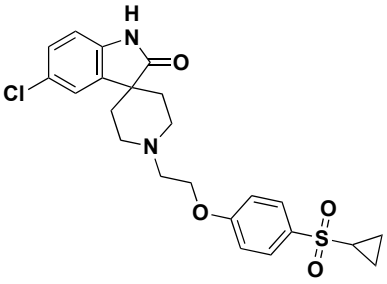
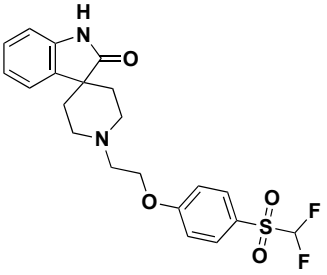


[1061] A una solución de 4-(3-metanosulfonilpropanosulfonil)fenol (**Intermediario A-9**, 60,0 mg, 0,216 mmol) en DMF (2 mL) se le añadió K_2CO_3 (59,6 mg, 0,431 mmol) y 5-cloro-1'-(2-cloroetil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-5**, 129 mg, 0,431 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Waters Xbridge BEH C_{18}, 20–55% MeCN: 10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 5-cloro-1'-{2-[4-(3-metanosulfonilpropanosulfonil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 41**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,48 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,51 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,25–7,21 (m, 3H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,26 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,44–3,37 (m, 2H), 3,24–3,18 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,94–2,84 (m, 4H), 2,75–2,70 (m, 2H), 1,99–1,94 (m, 2H), 1,77–1,73 (m, 4H). MS = 541,2 $[M+H]^+$.

[1062] Los siguientes compuestos en la Tabla 22 se prepararon según procedimientos similares a los pasos descritos para el **Compuesto 41** usando los materiales de partida apropiados.

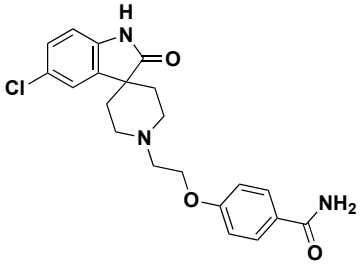
Tabla 22.

#	Estructura	Nombre IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$	Intermediarios usados

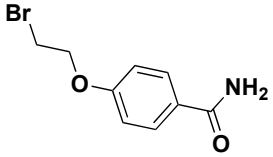
42		1'-[2-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 437,1 Encontrado 437,0	**A-11** y **B-10**
43		5-cloro-1'-{2-[4-(ciclopropanosulfonil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 461,1 Encontrado 461,1	**B-5**
44		1'-[2-(4-difluorometanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 437,1 Encontrado 437,2	**A-15** y **B-10**

Ejemplo 15

4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)benzamida (Compuesto 45)



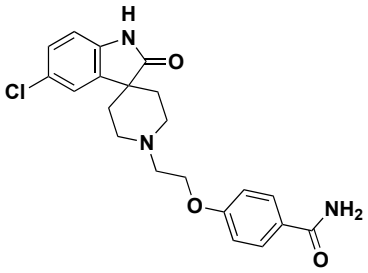
Paso 1: 4-(2-bromoetoxi)benzamida



[1063] Una mezcla de 4-hidroxibenzamida (200 mg, 1,46 mmol), Cs_2CO_3 (950 mg, 2,92 mmol) y 1,2-dibromoetano (2,01 mL, 23,3 mmol) se agitó a 110 °C durante 18 h en un vial sellado. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se filtró. Después, los residuos de filtración se lavaron con acetona (3 x 5 mL) y el filtrado se concentró al vacío para dar 4-(2-

bromoetoxi)benzamida, que se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7,81–7,76 (m, 2H), 6,95 (dd, *J* = 8,8, 2,2 Hz, 2H), 6,17–5,19 (m, 2H), 4,34 (t, *J* = 2,0 Hz, 2H), 3,66 (t, *J* = 2,1 Hz, 2H). MS = 243,9 $[M+H]^+$.

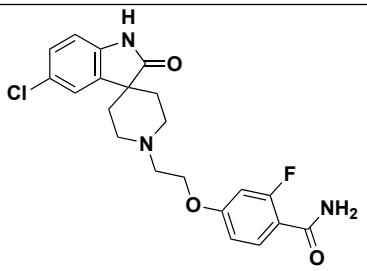
Paso 2: 4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)benzamida (Compuesto 45)

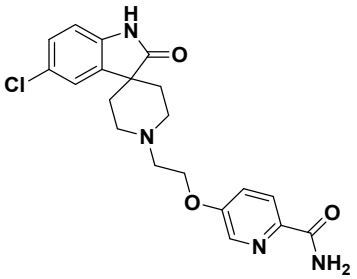
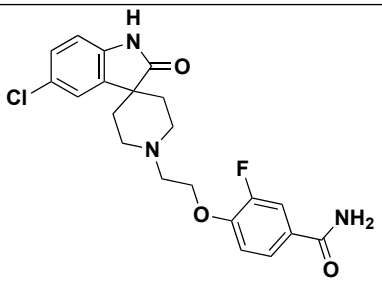
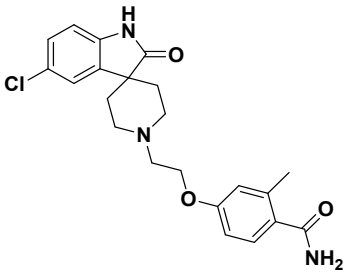


[1064] Una mezcla de 4-(2-bromoetoxi)benzamida, (36,0 mg, 0,15 mmol), 5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, 40 mg, 0,15 mmol, sal de HCl) y carbonato de potasio (61 mg, 0,44 mmol) se recogieron en DMF (0,6 mL). La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (0,15 mL) y se añadió ácido fórmico (3 gotas). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min adicionales y los sólidos se removieron mediante filtración. El filtrado se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex Kinetex C_{18}, 5–30% MeCN:H_2O con modificador de ácido fórmico al 0,1%) para dar 4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)benzamida (**Compuesto 45**). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10,52 (s, 1H), 7,84–7,78 (m, 3H), 7,51 (s, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,85 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,15–2,66 (m, 6H), 2,13–1,60 (m, 4H). MS = 400,1 $[M+H]^+$.

[1065] Los siguientes compuestos en la Tabla 23 se prepararon según procedimientos análogos a los pasos 1–2 descritos para el **Compuesto 45** usando los materiales de partida apropiados.

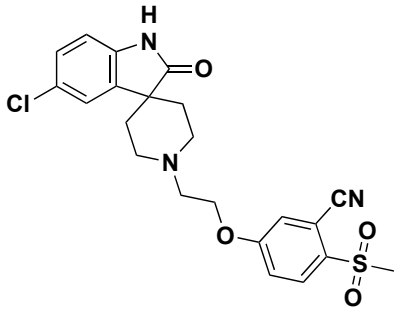
Tabla 23.

#	Estructura	Nombre IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$	Intermediario Usado
46		4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-fluorobenzamida	Calculado 418,1 Encontrado 418,1	**B-4**

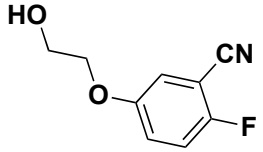
47		5-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)piridin-2-carboxamida	Calculado 401,1 Encontrado 401,2	**B-4**
48		5-cloro-1'-[2-(2-fluoro-4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 453,1 Encontrado 453,0	**B-4**
49		4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-metilbenzamida	Calculado 414,2 Encontrado 414,2	**B-4**

Ejemplo 16

5-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-metanosulfonilbenzonitrilo (Compuesto 50)



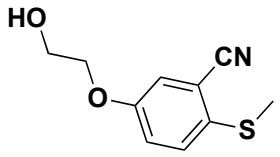
Paso 1: 2-fluoro-5-(2-hidroxietoxi)benzonitrilo



[1066] Una mezcla de 2-fluoro-5-hidroxibenzonitrilo (1,00 g, 7,29 mmol), K_2CO_3 (3,02 g, 21,9 mmol) y carbonato de etileno (20,6 mL, 24,1 mmol) se recogió en DMF (10 mL). La mezcla se agitó a 110 °C durante 18 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró para remover

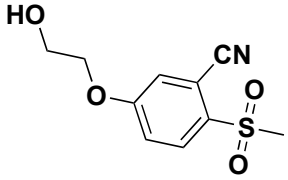
sólidos y se concentró al vacío. El residuo se recogió en EtOAc (15 mL), y después se lavó con H_2O (5 mL) y salmuera (5 mL). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar 2-fluoro-5-(2-hidroxietoxi)benzonitrilo, que se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7,18–7,11 (m, 2H), 7,10 (dd, *J* = 5,2, 2,5 Hz, 1H), 4,10–4,04 (m, 2H), 3,98 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 1,98 (s, 1H).

Paso 2: 5-(2-hidroxietoxi)-2-(metilsulfanil)benzonitrilo



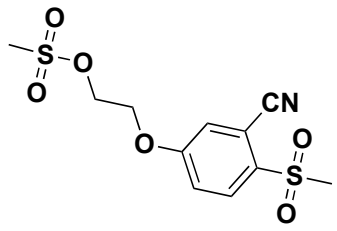
[1067] Una mezcla de 2-fluoro-5-(2-hidroxietoxi)benzonitrilo (875 mg, 4,83 mmol), metanotiolato de sodio acuoso (6,77 g, 15 % en peso, 14,5 mmol) y DMF (6,7 mL) se agitó a 60 °C durante 18 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con salmuera (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar 5-(2-hidroxietoxi)-2-(metilsulfanil)benzonitrilo, que se llevó al paso siguiente sin purificación adicional. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 10/11 H): δ 7,36 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J* = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 4,08 (dd, *J* = 5,1, 3,8 Hz, 2H), 3,98 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H).

Paso 3: 5-(2-hidroxietoxi)-2-metanosulfonilbenzonitrilo



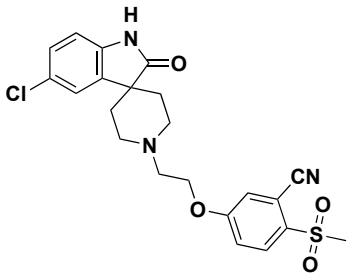
[1068] A una suspensión a 0 °C de 5-(2-hidroxietoxi)-2-(metilsulfanil)benzonitrilo (169 mg, 0,808 mmol) en DCM (3 mL) se le añadió *m*-CPBA (432 mg, 2,50 mmol) en una única porción. La mezcla se dejó templar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 mL) y se dejó agitar durante 15 min adicionales. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage de 10 g, 0–100 % EtOAc:hexanos) para dar 5-(2-hidroxietoxi)-2-metanosulfonilbenzonitrilo. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 10/11 H): δ 8,12 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,30 (dd, *J* = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 4,24 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,07 (t, *J* = 4,5 Hz, 2H), 3,27 (s, 3H).

Paso 4: metanosulfonato de 2-(3-ciano-4-metanosulfonilfenoxi)etilo



[1069] Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (70 μl, 0,82 mmol) mediante una jeringa a una solución a 0 °C de 5-(2-hidroxietoxi)-2-metanosulfonilbenzonitrilo (132 mg, 0,548 mmol) y DIEA (0,19 mL, 0,82 mmol) en DCM (2 mL). La mezcla se dejó templar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl acuoso saturado (5 mL) y se agitó durante 15 min adicionales. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 2 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar metanosulfonato de 2-(3-ciano-4-metanosulfonilfenoxi)etilo, que se llevó al siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 5: 5-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-metanosulfonilbenzonitrilo (Compuesto 50)

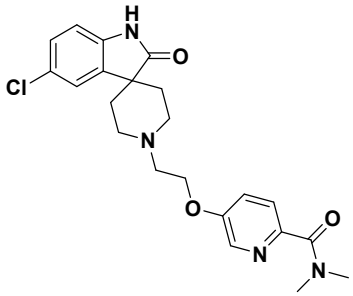


[1070] Una mezcla de metanosulfonato de 2-(3-ciano-4-metanosulfonilfenoxi)etilo (51,0 mg, 0,16 mmol), 5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, 40,0 mg, 0,146 mmol, sal de HCl) y K_2CO_3 (50,6 mg, 0,366 mmol), en DMF (0,6 mL) se agitó a 80 °C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (0,15 mL) y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex Kinetex C_{18}, 10–30% MeCN:H_2O con modificador de ácido fórmico al 0,1%) para dar 5-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-metanosulfonilbenzonitrilo (**Compuesto 50**). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10,49 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,58–7,44 (m, 2H), 7,23 (dd, *J* = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,34 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,11 (br s, 3H), 2,97–2,83 (m, 4H), 2,74–2,65 (m, 2H), 1,83–1,74 (m, 2H), 1,74–1,61 (m, 2H). MS = 460,0 [M+H]+.

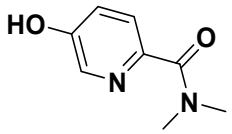
[1071]

Ejemplo 17

4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-metilbenzamida (Compuesto 51)

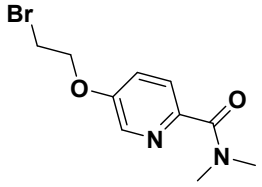


Paso 1: 5-hidroxi-*N,N*-dimetilpiridina-2-carboxamida



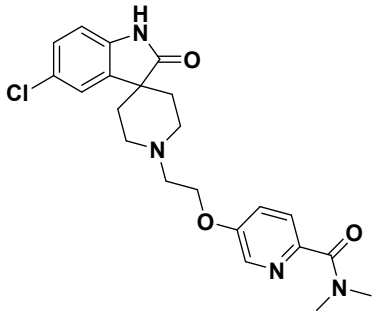
[1072] A una mezcla de ácido 5-hidroxipiridin-2-carboxílico (500 mg, 3,59 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (440 mg, 5,40 mmol) en DMF (2,5 mL) se le añadió DIEA (1,88 mL, 10,8 mmol). La mezcla se agitó durante 10 min, luego se añadió HATU (1,64 g, 4,3 mmol) en una sola porción. Después de agitar durante 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con salmuera (5 mL) y se filtró para remover sólidos. El filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 10 g, 0–20% MeOH:DCM) para dar 5-hidroxi-*N,N*-dimetilpiridina-2-carboxamida. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 9/10 H): δ 8,07 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 8,5, 2,8 Hz, 1H), 3,14–3,07 (m, 6H).

Paso 2: 5-(2-bromoetoxi)-*N,N*-dimetilpiridin-2-carboxamida



[1073] Una mezcla de 5-hidroxi-*N,N*-dimetilpiridina-2-carboxamida (158 mg, 0,951 mmol) y Cs_2CO_3 (620 mg, 1,90 mmol) en 1,2-dibromoetano (1,24 mL, 14,3 mmol) se agitó a 110 °C durante 18 h en un vial sellado. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se filtró para remover sólidos. Después, los residuos de filtración se lavaron con DCM (3 x 5 mL) y se concentraron a presión reducida para dar 5-(2-bromoetoxi)-*N,N*-dimetilpiridin-2-carboxamida, que se llevó al paso siguiente sin purificación adicional. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,30 (s, 1H), 7,60–7,53 (m, 1H), 7,53–7,48 (m, 1H), 4,46 (t, *J* = 4,5 Hz, 2H), 3,84 (t, *J* = 4,3 Hz, 2H), 2,99 (s, 6H).

Paso 3: 4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-metilbenzamida (Compuesto 51)

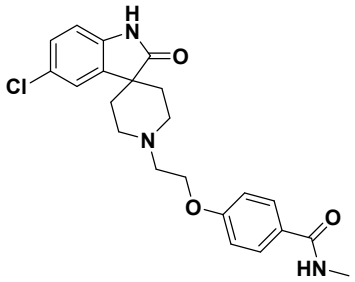


[1074] Una mezcla de 5-(2-bromoetoxi)-*N,N*-dimetilpiridin-2-carboxamida (25,0 mg, 0,0915 mmol), 5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, 25,0 mg, 0,0915 mmol, sal de HCl),

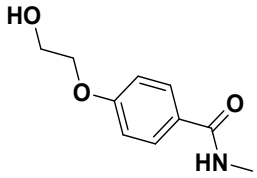
K_2CO_3 (31,6 mg, 0,229 mmol) y KI (15,0 mg, 0,0904 mmol) en DMF (0,6 mL) se agitó a 75 °C durante 3h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (0,15 mL) y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex Kinetex C_{18}, 10–30% MeCN:H_2O con modificador de ácido fórmico al 0,1%) para dar 4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-metilbenzamida (**Compuesto 51**). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10,49 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,54–7,48 (m, 2H), 7,23 (dd, *J* = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,27 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,97–2,90 (m, 2H), 2,88 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,75–2,66 (m, 2H), 1,86–1,75 (m, 2H), 1,75–1,64 (m, 2H). MS = 429,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 18

4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-N-metilbenzamida (Compuesto 52)

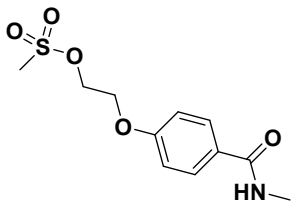


Paso 1: 4-(2-hidroxietoxi)-*N*-metilbenzamida



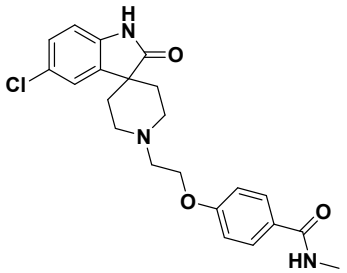
[1075] A una mezcla de ácido 4-(2-hidroxietoxi)benzoico (500 mg, 2,75 mmol) y clorhidrato de metilamina (278 mg, 4,12 mmol) en una solución de THF/DMF 10:1 (5,5 mL) se le añadió DIEA (1,43 mL, 8,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió HATU (1,25 g, 3,3 mmol) en una sola porción y se continuó agitando durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (5 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 10 g, 0–10% MeOH:DCM) para dar 4-(2-hidroxietoxi)-*N*-metilbenzamida. MS = 196,1 $[M+H]^+$.

Paso 2: metanosulfonato de 2-[4-(metilcarbamoil)fenoxi]etilo



[1076] Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,45 mL, 2,9 mmol) a una solución a 0 °C de 4-(2-hidroxietoxi)-*N*-metilbenzamida (380 mg, 1,95 mmol) y DIEA (0,300 mL, 3,41 mmol) en DCM (4 mL). La mezcla se dejó templar lentamente hasta temperatura ambiente y se continuó agitando durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl acuoso saturado (5 mL) y se dejó agitar durante 15 min adicionales. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 2 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 10 g, 0–10% MeOH:DCM) para dar metanosulfonato de 2-[4-(metilcarbamoil)fenoxi]etilo. MS = 274,1 $[M+H]^+$.

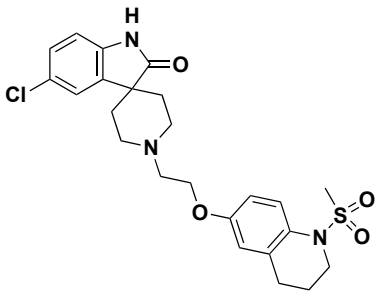
Paso 3: 4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-N-metilbenzamida (Compuesto 52)



[1077] Una mezcla de metanosulfonato de 2-[4-(metilcarbamoil)fenoxi]etilo (30,0 mg, 0,110 mmol), 5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, 30,0 mg, 0,110 mmol, sal de HCl), K_2CO_3 (37,9 mg, 0,274 mmol), y KI (18,2 mg, 0,110 mmol) en DMF (0,6 mL) se agitó a 75 °C durante 5 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (0,2 mL) y se añadieron 5 gotas de ácido fórmico. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex Kinetex C_{18}, 10–30% MeCN:H_2O con modificador de ácido fórmico al 0,1%) para dar 4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-N-metilbenzamida (**Compuesto 52**). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10,53 (s, 1H), 8,35–8,19 (m, 1H), 7,80 (d, *J* = 10,0, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,24 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 10,0, 2H), 6,85 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,23 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,04–3,00 (m, 4H) 2,83 (br s, 2H), 2,76 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 1,99–1,58 (m, 4H). MS = 414,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 19

5-cloro-1'-{2-[(1-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 53)

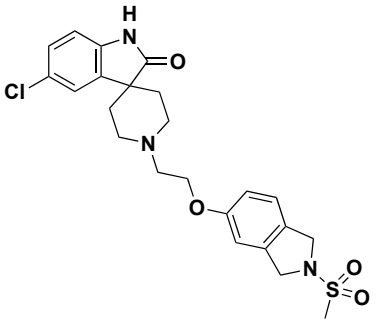
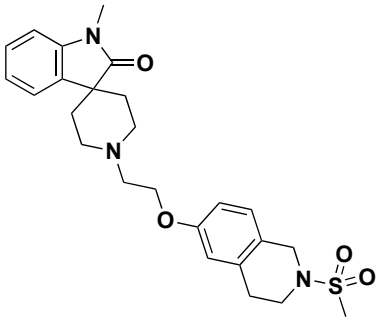


[1078] A una solución a 0 °C de 6-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-

1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**Intermediario C-1**, 84,0 g, 0,173 mmol, sal de HCl) en DCM (1,73 mL) se le añadió TEA (0,121 mL, 0,865 mmol), seguido de cloruro de metanosulfonilo (20,1µL, 0,260 mmol) gota a gota. La mezcla se dejó templar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con DCM (2 x 20 mL).Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex Kinetex C_{18}, 0–50% MeCN:H_2O con modificador de ácido fórmico al 0,1%) para dar 5-cloro-1'-{2-[(1-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 53**). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10,49 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 4,11 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,66 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 2,97–2,89 (m, 5H), 2,86 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,78 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,75–2,67 (m, 2H), 1,96–1,86 (m, 2H), 1,83–1,70 (m, 4H). MS = 490,2 $[M+H]^+$.

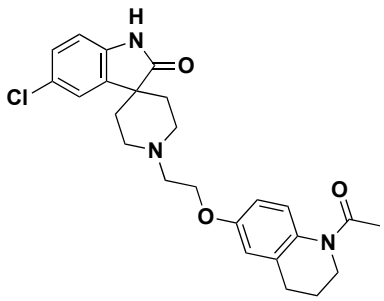
[1079] Los siguientes compuestos en la Tabla 24 se prepararon según procedimientos análogos a los descritos para el **Compuesto 53** usando los materiales de partida apropiados.

Tabla 24.

#	Estructura	Nombre IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$	Intermediarios usados
54		5-cloro-1'-{2-[(2-metanosulfonil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 476,1 Encontrado 476,1	**C-2**
55		1'-{2-[(2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)oxi]etil}-1-metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 470,2 Encontrado 470,2	**C-5**

Ejemplo 20

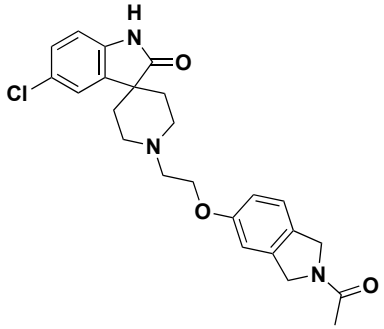
1'-{2-[(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]etil}-5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 56)

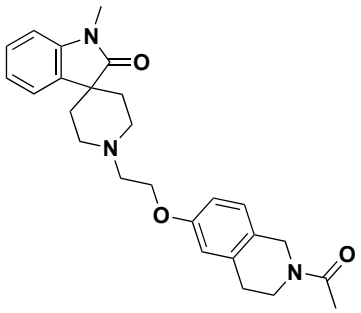
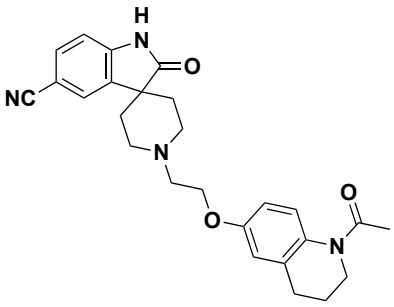


[1080] A una solución a 0 °C de 6-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**Intermediario C-1**, 84,0 mg, 0,173 mmol, sal de HCl) en DCM (1,73 mL) se le añadió TEA (0,121 mL, 0,865 mmol), seguido de anhídrido acético (23,9 µL, 0,260 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 30 min y después se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con DCM (2 x 20 mL).Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex Kinetex C_{18}, 0–40% MeCN:H_2O con modificador de ácido fórmico al 0,1%) para dar 1'-{2-[(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]etil}-5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 56**). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10,49 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,83–6,75 (m, 2H), 4,12 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,64 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,98–2,89 (m, 2H), 2,86 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,75–2,66 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 1,88–1,68 (m, 6H). MS = 454,1 $[M+H]^+$.

[1081] Los siguientes compuestos en la Tabla 25 se prepararon según procedimientos análogos a los descritos para el **Compuesto 56** usando los materiales de partida apropiados.

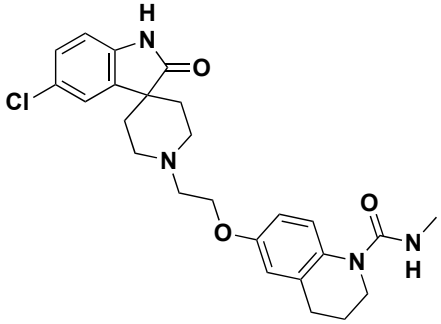
Tabla 25.

#	Estructura	Nombre IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$	Intermediarios usados
57		1'-{2-[(2-acetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)oxi]etil}-5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 440,2 Encontrado 440,1	**C-2**

58		1'-{2-[(2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)oxi]etil}-1-metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 434,2 Encontrado 434,1	**C-5**
59		1'-{2-[(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 445,2 Encontrado 445,2	**C-4**

Ejemplo 21

6-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-N-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-carboxamida (Compuesto 60)

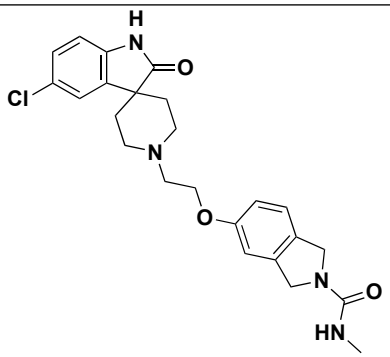


[1082] A una mezcla a 0 °C de 5-cloro-1'-[2-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-iloxi)etil]-1H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario C-1**, 0,118 g, 0,244 mmol) en DCM (1,6 mL) se le añadió TEA (0,134 mL, 0,976 mmol), seguido de cloruro de *N*-metilcarbamoilo (0,034 g, 0,366 mmol). La mezcla se dejó templar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con DCM (2 x 20 mL).Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex Kinetex C_{18}, 0–40% MeCN:H_2O con modificador de ácido fórmico al 0,1%) para dar 6-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-N-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-carboxamida (**Compuesto 60**). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10,49 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,27–7,21 (m, 1H), 6,85 (dd, *J* = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,40 (q, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,09 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,52 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,98–2,89 (m, 2H), 2,85 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,75–2,68 (m,

2H), 2,66 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,62 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 1,86–1,76 (m, 4H), 1,75–1,68 (m, 2H). MS = 469,1 $[M+H]^+$.

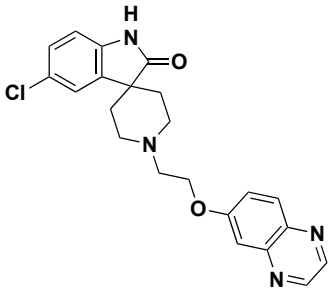
[1083] El siguiente compuesto en la Tabla 26 se preparó según procedimientos análogos a los descritos para el **Compuesto 60** usando los materiales de partida apropiados.

Tabla 26.

#	Estructura	Nombre IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$	Intermediarios usados
61		5-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-N-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxamida	Calculado 455,2 Encontrado 455,2	**C-2**

Ejemplo 22

5-cloro-1'-[2-(quinoxalin-6-iloxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 62)

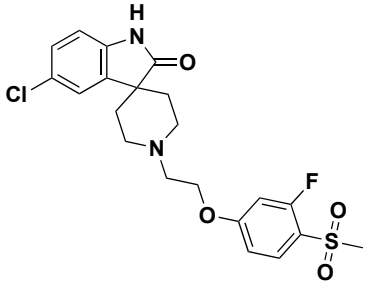
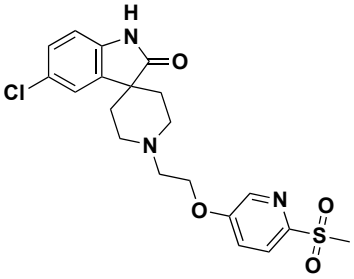


[1084] Una mezcla de 5-cloro-1'-(2-cloroetil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-5**, 40,0 mg, 0,134 mmol), quinoxalin-6-ol (23,4 mg, 0,161 mmol) y K_2CO_3 (27,7 mg, 0,201 mmol) en DMF (1,3 mL) se calentó a 80 °C durante 1 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL).Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex Kinetex C_{18}, 0–30% MeCN:H_2O con modificador de ácido fórmico al 0,1%) para dar 5-cloro-1'-[2-(quinoxalin-6-iloxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 62**). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10,50 (s, 1H), 8,87 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,78 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,00 (dd, *J* = 9,2, 2,5 Hz, 1H), 7,58–7,49 (m, 3H), 7,23 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 4,37 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 2,98–2,91 (m, 4H), 2,78 (t, *J* = 9,2 Hz, 2H), 1,93–1,67 (m, 4H). MS = 409,1 $[M+H]^+$.

[1085] El siguiente compuesto en la Tabla 27 se preparó según procedimientos análogos a los descritos

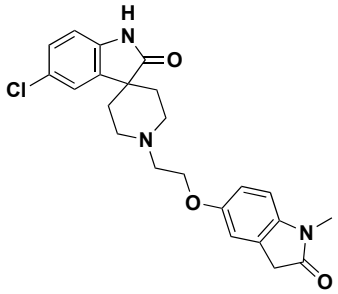
para el **Compuesto 62** usando los materiales de partida apropiados.

Tabla 27.

#	Estructura	Nombre IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$	Intermediarios usados
63		5-cloro-1'-[2-(3-fluoro-4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 453,1 Encontrado 453,1	**B-5**
64		5-cloro-1'-{2-[(6-metanosulfonilpiridin-3-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 436,1 Encontrado 436,1	**B-5**

Ejemplo 23

5-cloro-1'-{2-[(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 65)

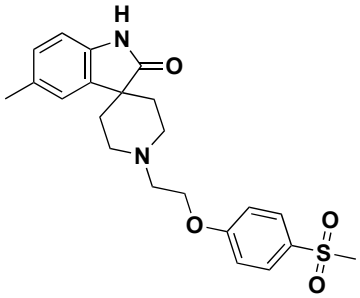
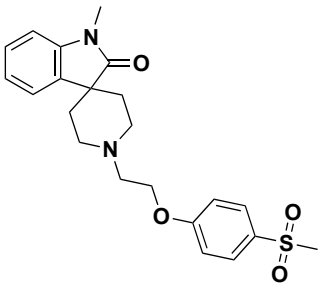
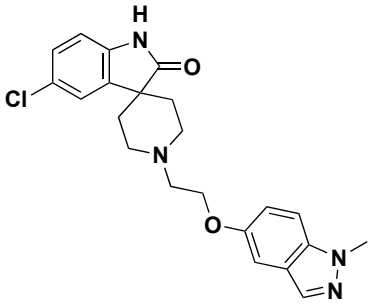
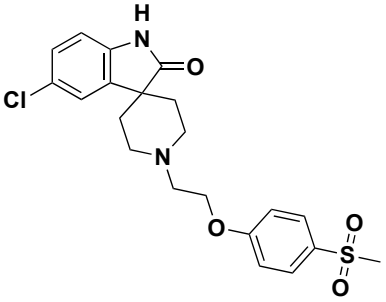


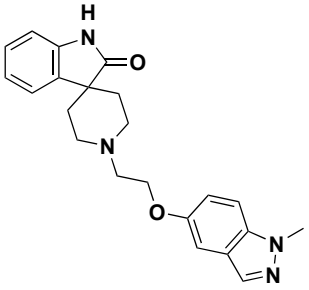
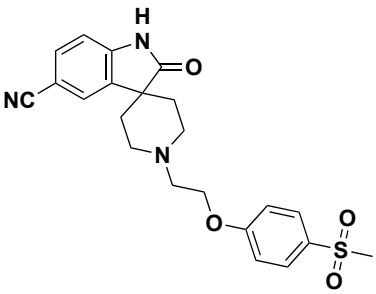
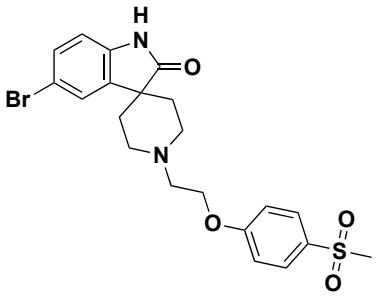
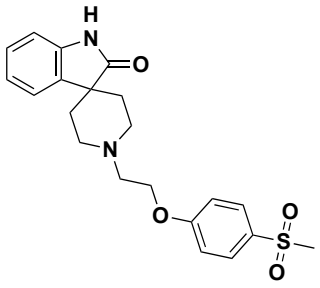
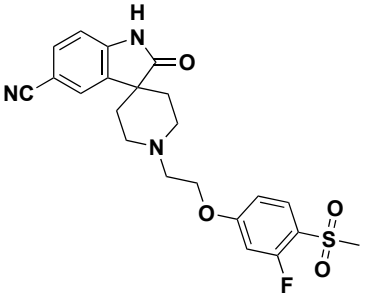
[1086] Una mezcla de 5-(2-bromoetoxi)-1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona (**Intermediario A-4**, 20 mg, 0,074 mmol), 5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, 22 mg, 0,081 mmol) y K_2CO_3 (31 mg, 0,22 mmol) en DMF (0,5 mL) se calentó a 60 °C durante 3h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con H_2O (5 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL).Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex Kinetex C_{18}, 0–40% MeCN:H_2O con modificador de ácido fórmico al 0,1%) para dar 5-cloro-1'-{2-[(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indole-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 65**). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN): δ 8,34 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,87–6,83 (m, 1H), 6,82–6,75 (m, 2H), 6,70

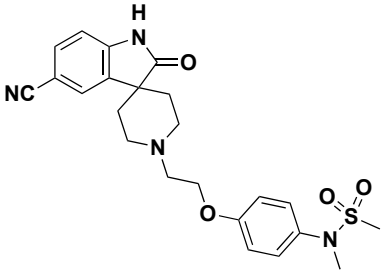
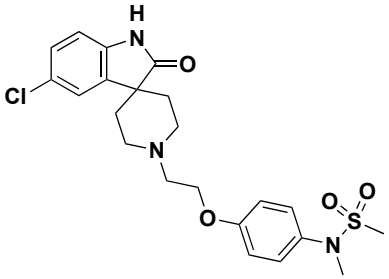
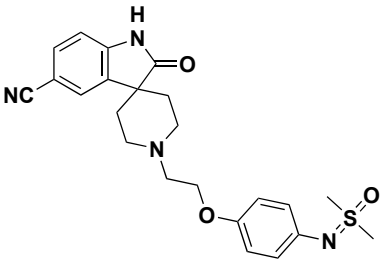
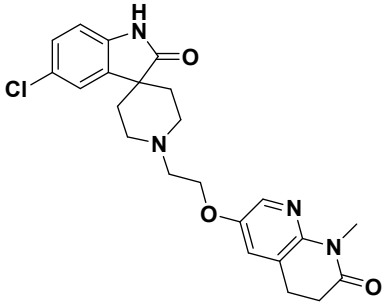
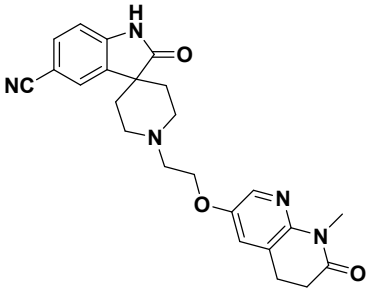
(d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,04 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,00–2,91 (m, 2H), 2,85 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,78–2,70 (m, 2H), 1,82–1,70 (m, 4H). MS = 426,1 $[M+H]^+$.

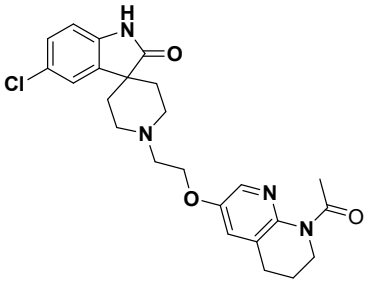
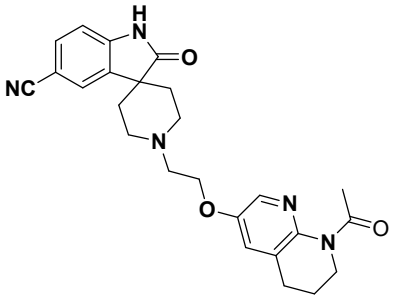
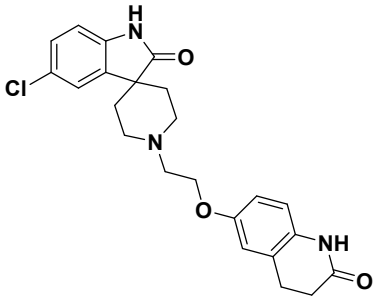
[1087] El siguiente compuesto en la Tabla 28 se preparó según procedimientos análogos a los descritos para el **Compuesto 65** usando los materiales de partida apropiados.

Tabla 28.

#	Estructura	Nombre IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$	Intermediarios usados
66		1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-5-metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 415,2 Encontrado 415,1	**A-3**
67		1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1-metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 415,2 Encontrado 415,1	**A-3** y **B-6**
68		5-cloro-1'-{2-[(1-metil-1H-indazol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 411,2 Encontrado 411,1	**A-5** y **B-4**
69		5-cloro-1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 435,1 Encontrado 435,0	**A-3** y **B-4**

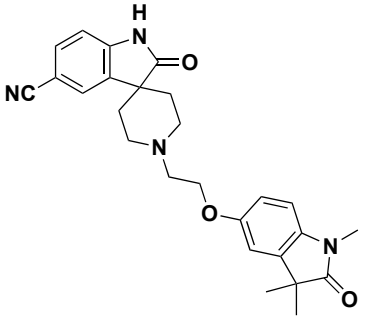
70		1'-{2-[(1-metil-1H-indazol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 377,2 Encontrado 377,1	**A-5**
71		1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 426,1 Encontrado 426,1	**A-3** y **B-9**
72		5-bromo-1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 479,1 Encontrado 479,1	**A-3**
73		1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 401,2 Encontrado 401,2	**A-3**
74		1'-[2-(3-fluoro-4-metanosulfonilfenoxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 444,1 Encontrado 444,1	**A-6** y **B-9**

75		*N*-[4-(2-{5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]-*N*-metilmetanosulfonamida	Calculado 455,2 Encontrado 455,2	**A-7** y **B-9**
76		N-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]-N-metilmetanosulfonamida	Calculado 464,1 Encontrado 464,2	**A-7** y **B-4**
77		1'-[2-(4-{[dimetil(oxo)-λ⁶-sulfanilideno]amino}fenoxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 439,2 Encontrado 439,2	**A-8** y **B-9**
78		5-cloro-1'-{2-[(8-metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 441,2 Encontrado 441,1	**A-72** y **B-4**
79		1'-{2-[(8-metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)oxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 432,2 Encontrado 432,2	**A-72** y **B-9**

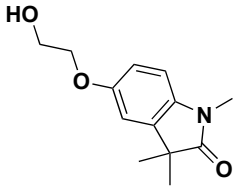
80		1'-{2-[(8-acetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)oxi]etil}-5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 455,2 Encontrado 455,1	**A-73** y **B-4**
81		1'-{2-[(8-acetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)oxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 446,2 Encontrado 446,2	**A-73** y **B-9**
82		5-cloro-1'-{2-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 426,2 Encontrado 426,2	**A-83** y **B-4**

Ejemplo 24

2-oxo-1'-{2-[(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo (Compuesto 83)



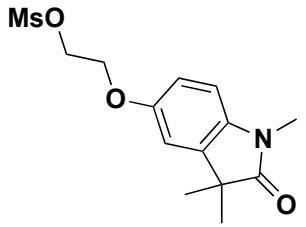
Paso 1: 5-(2-hidroxietoxi)-1,3,3-trimetil-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona



[1088] Una mezcla de 5-hidroxi-1,3,3-trimetil-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona (100 mg, 0,523 mmol),

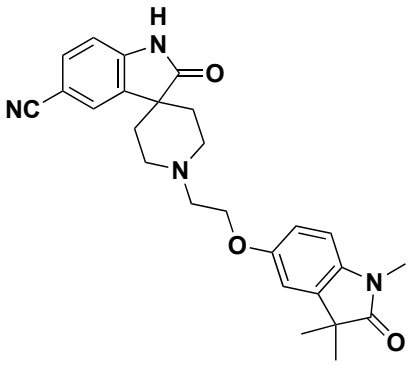
carbonato de etileno (69,7 µL, 1,05 mmol) y K_2CO_3 (0,145 g, 1,05 mmol) en DMF (5 mL) se calentó a 90 °C durante 3 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL).Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 10 g, 0–100% EtOAc:hexanos) para dar 5-(2-hidroxietoxi)-1,3,3-trimetil-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona. MS = 236,1 $[M+H]^+$.

Paso 2: metanosulfonato de 2-[(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)oxi]etilo



[1089] A una solución de 5-(2-hidroxietoxi)-1,3,3-trimetil-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona (65,0 mg, 0,276 mmol) y TEA (57,9 µl, 0,414 mmol) en DCM (2 mL) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (25,6 µl, 0,332 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min, luego se inactivó con H_2O (5 mL) y se extrajo con DCM (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío y se usaron en el paso posterior sin purificación adicional. MS = 314,1 $[M+H]^+$.

Paso 3: 2-oxo-1'-{2-[(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo (Compuesto 83)

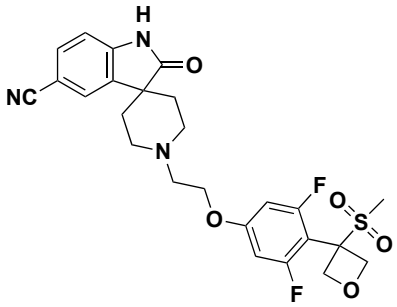


[1090] Una mezcla de metanosulfonato de 2-[(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)oxi]etilo (84,0 mg, 0,268 mmol), 2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo (**Intermediario B-9**, 64,0 mg, 0,241 mmol, sal de HCl) y K_2CO_3 (93,0 mg, 0,670 mmol) en DMF (1,2 mL) se calentó a 60 °C durante 3 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex Kinetex C_{18}, 0–30% MeCN:H_2O con modificador de ácido fórmico al 0,1%) para dar 2-oxo-1'-{2-[(1,3,3-trimetil-2-oxoindol-5-il)oxi]etil}-1H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo (**Compuesto 83**). ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10,87 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,5 Hz, 1H),

7,00 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,94–6,84 (m, 2H), 4,11 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,96–2,83 (m, 4H), 2,81–2,70 (m, 2H), 1,85–1,71 (m, 4H), 1,26 (s, 6H). MS = 445,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 25

1'-{2-[3,5-difluoro-4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo (Compuesto 84)

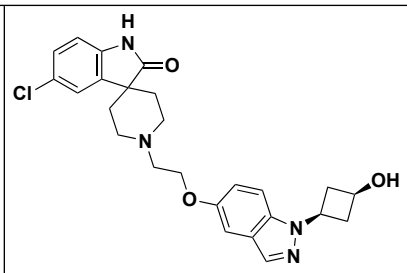
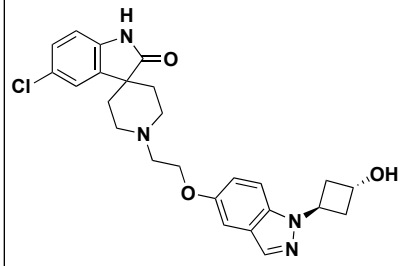
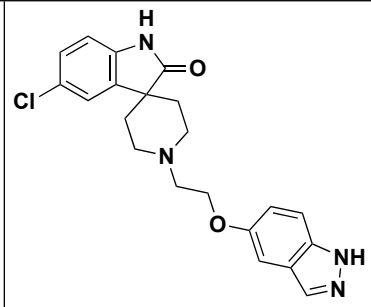
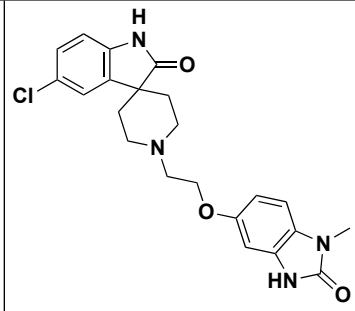
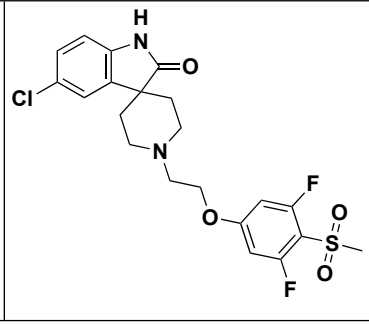


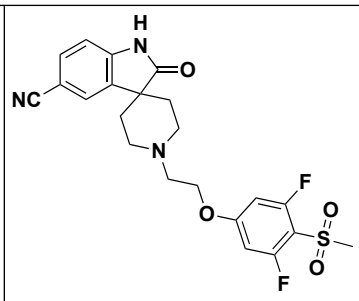
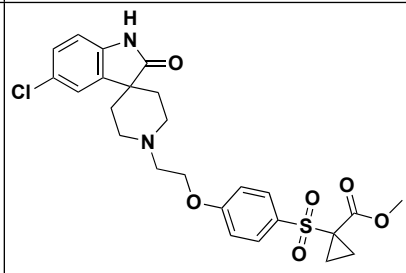
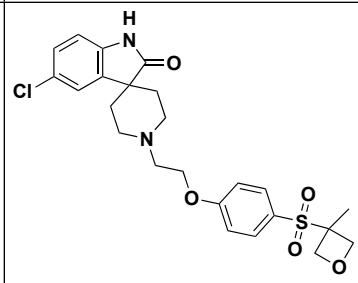
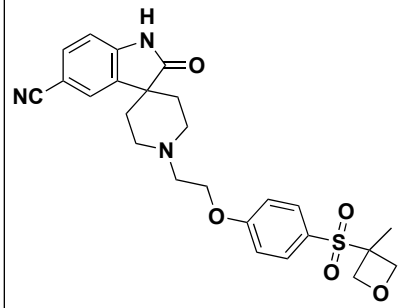
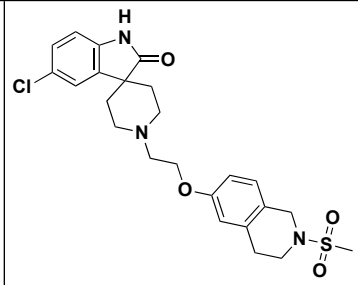
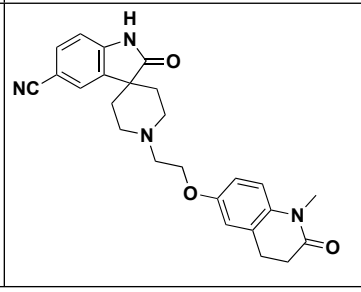
[1091] A una solución de 3-[4-(2-bromoetoxi)-2,6-difluorofenil]-3-metanosulfoniloxetano (**Intermediario A-32**, 60,0 mg, 0,162 mmol) en MeCN (1,00 mL) se le añadió $NaHCO_3$ (40,7 mg, 0,485 mmol) y 2-oxospiro[indolina-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo (**Intermediario B-9**, 46,89 mg, 177,8 µmol, sal de HCl). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y se lavó con MeCN. El filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Waters Xbridge BEH C_{18}, 25–55% MeCN:H_2O con modificador 10 mM NH_4HCO_3) para dar 1'-{2-[3,5-difluoro-4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo (**Compuesto 84**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,86 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 5,14 (dd, *J* = 14,4, 8,0 Hz, 4H), 4,21 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,89–2,85 (m, 4H), 2,74–2,71 (m, 2H), 1,81–1,72 (m, 4H). MS = 518,2 $[M+H]^+$.

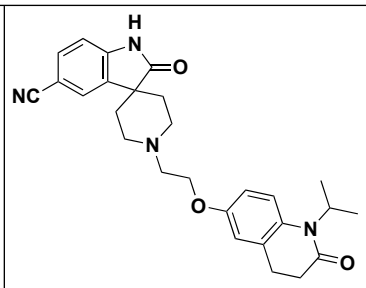
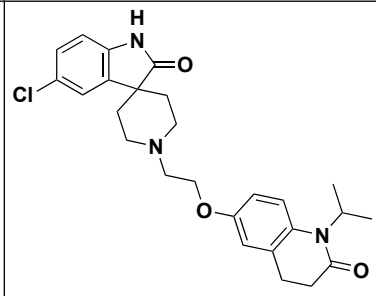
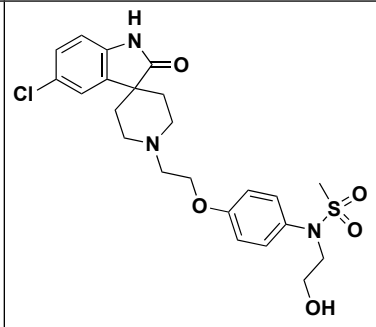
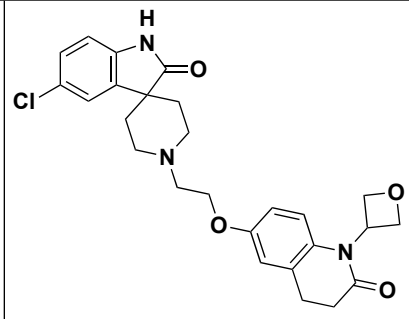
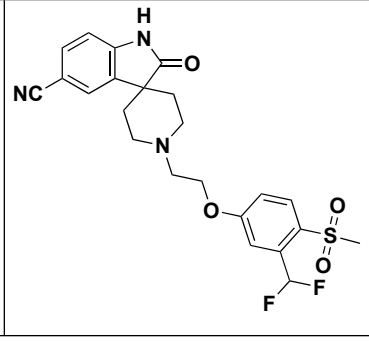
[1092] Los siguientes compuestos en la Tabla 29 se prepararon según procedimientos análogos a los descritos para el **Compuesto 84** usando los materiales de partida apropiados. En los casos en los que al paso 1 le siguió la purificación quiral SFC para separar isómeros, se especifican las condiciones de la columna quiral y el orden de elución.

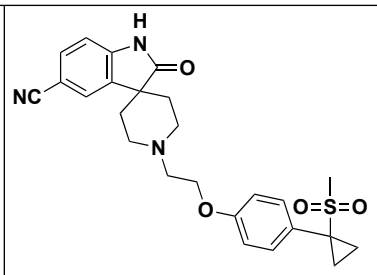
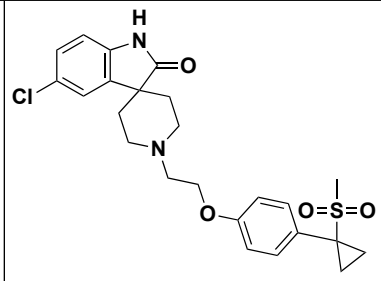
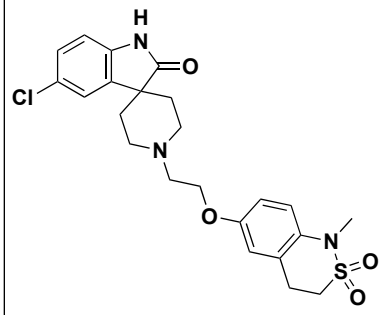
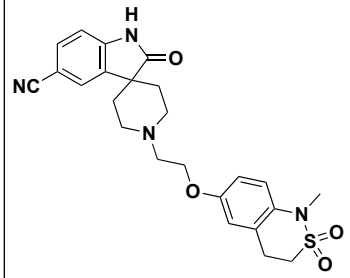
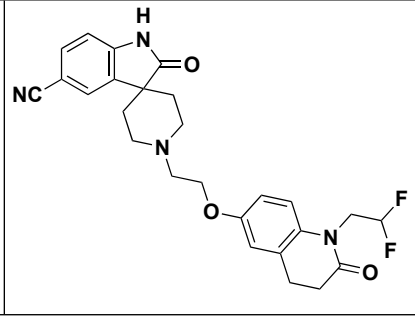
Tabla 29.

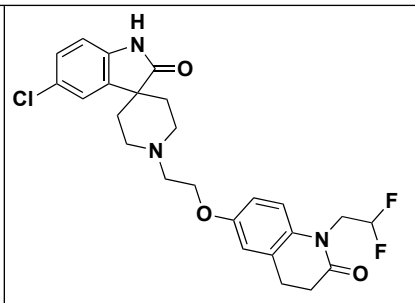
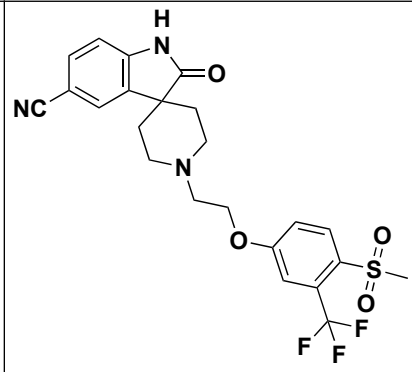
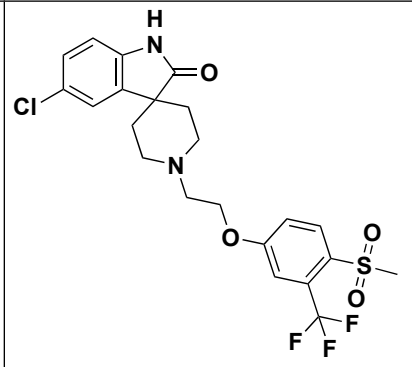
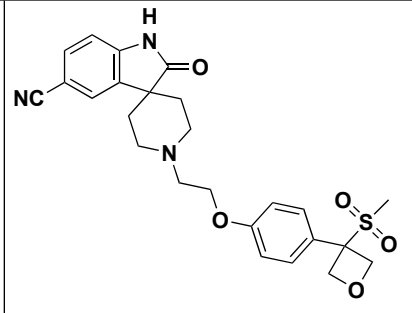
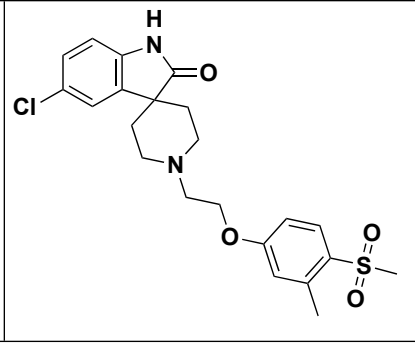
#	Estructura	Nombre IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$	Intermediarios usados	Columna quiral, si corresponde	Orden de elución
85		5-cloro-1'-[2-({1-[(*cis*)-3-hidroxiciclobutil]-1H-indazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 467,2 Encontrados 467,3	**A-63** y **B-4**	n/a	n/a

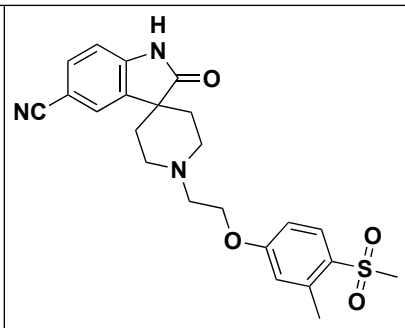
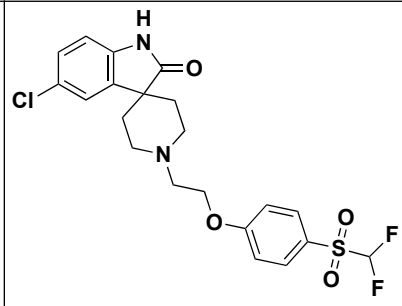
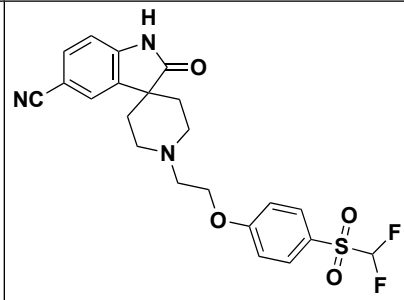
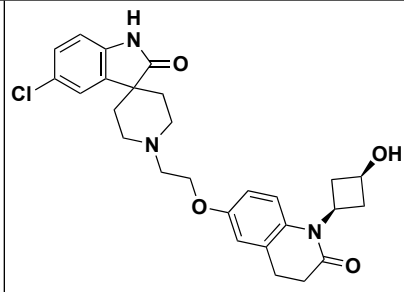
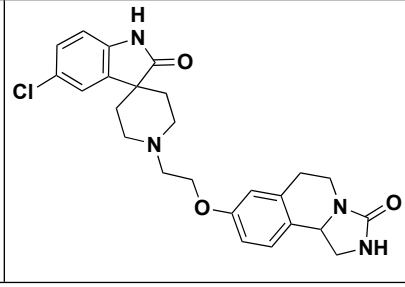
						
86		5-cloro-1'-[2-({1-[(*trans*)-3-hidroxiciclobutil]-1H-indazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 467,2 Encontrados 467,3	**A-62** y **B-4**	n/a	n/a
87		5-cloro-1'-[2-(2H-indazol-5-iloxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 397,1 Encontrado 397,1	**A-80** y **B-4**	n/a	n/a
88		5-cloro-1'-{2-[(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 427,1 Encontrado 427,2	**A-82** y **B-4**	n/a	n/a
89		5-cloro-1'-[2-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 471,1 Encontrado 471,1	**A-18** y **B-4**	n/a	n/a

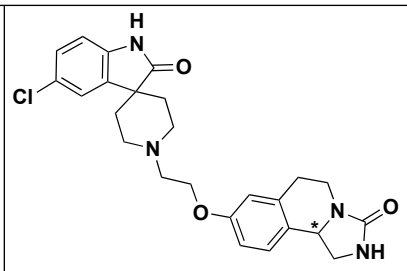
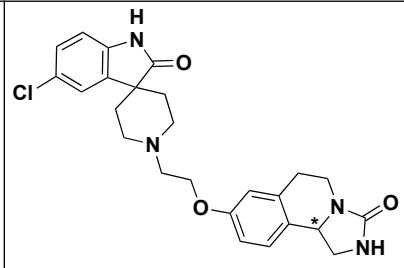
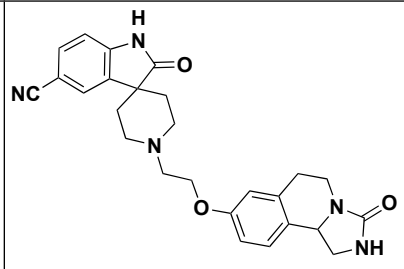
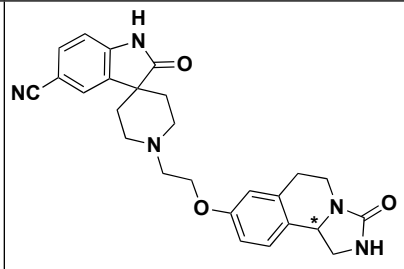
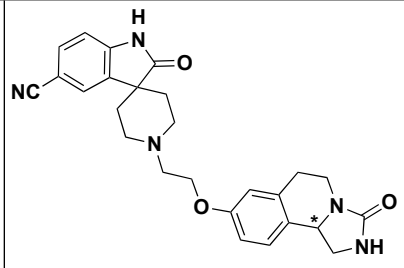
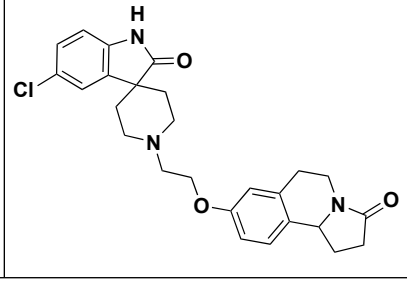
90		1'-[2-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilfenoxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 462,1 Encontrado 462,0	**A-18** y **B-9**	n/a	n/a
91		1-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)bencenosulfonil]ciclopropano-1-carboxilato de metilo	Calculado 519,1 Encontrado 519,1	**A-24** y **B-4**	n/a	n/a
92		5-cloro-1'-(2-{4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfonil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 491,1 Encontrado 491,2	**A-27** y **B-4**	n/a	n/a
93		1'-(2-{4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfonil]fenoxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 482,2 Encontrado 482,2	**A-27** y **B-9**	n/a	n/a
94		5-cloro-1'-{2-[(2-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 490,1 Encontrado 490,2	**A-55** y **B-4**	n/a	n/a
95		1'-{2-[(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 431,2 Encontrado 431,3	**A-71** y **B-9**	n/a	n/a

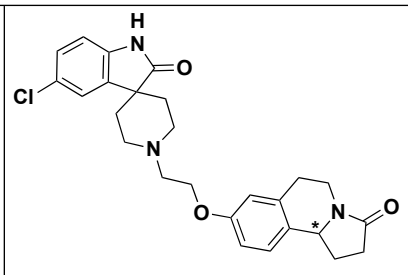
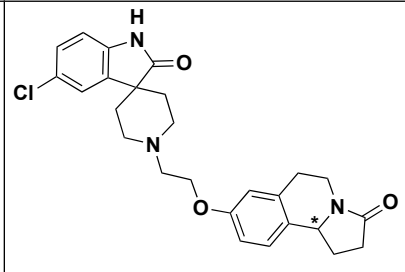
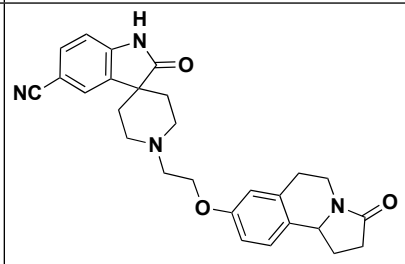
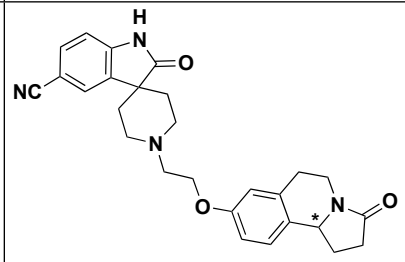
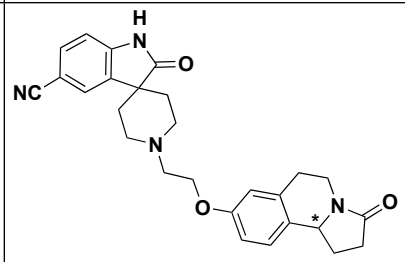
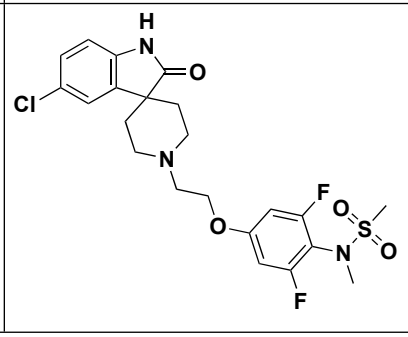
96		2-oxo-1'-(2-{[2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 459,2 Encontrado 459,1	**A-64** y **B-9**	n/a	n/a
97		5-cloro-1'-(2-{[2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 468,2 Encontrado 468,2	**A-64** y **B-4**	n/a	n/a
98		*N*-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]-*N*-(2-hidroxietil)metanosulfonamida	Calculado 494,1 Encontrado 494,1	**A-68** y **B-4**	n/a	n/a
99		5-cloro-1'-(2-{[1-(oxetan-3-il)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 482,2 Encontrado 482,2	**A-66** y **B-4**	n/a	n/a
100		1'-{2-[3-(difluorometil)-4-metanosulfonilfenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 476,1 Encontrado 476,2	**A-13** y **B-9**	n/a	n/a

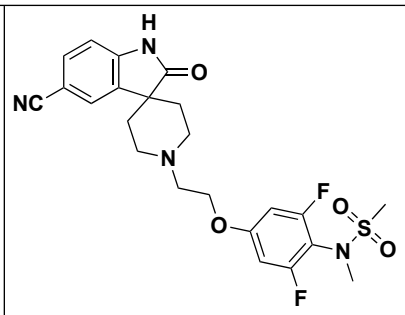
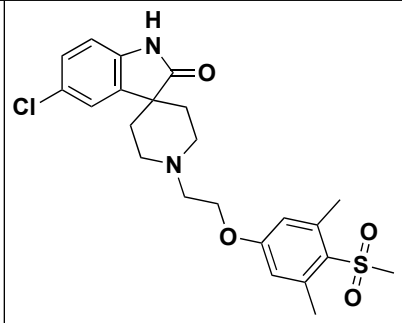
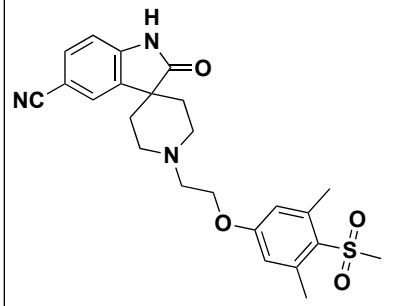
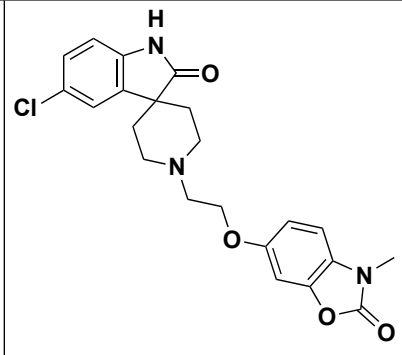
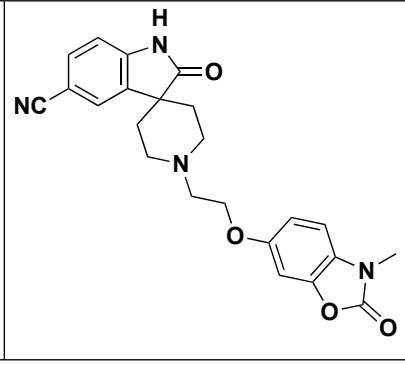
101		1'-{2-[4-(1-metanosulfonilciclopropil)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 466,2 Encontrado 466,2	**A-28** y **B-9**	n/a	n/a
102		5-cloro-1'-{2-[4-(1-metanosulfonilciclopropil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 475,1 Encontrado 475,2	**A-28** y **B-4**	n/a	n/a
103		6-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-1-metil-3,4-dihidro-1H-2λ⁶,1-benzotiazina-2,2-diona	Calculado 476,1 Encontrado 476,2	**A-51** y **B-4**	n/a	n/a
104		1'-{2-[(1-metil-2,2-dioxo-3,4-dihidro-1H-2λ⁶,1-benzotiazin-6-il)oxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 467,2 Encontrado 467,2	**A-51** y **B-9**	n/a	n/a
105		1'-(2-{[1-(2,2-difluoroetil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 481,2 Encontrado 481,3	**A-67** y **B-9**	n/a	n/a

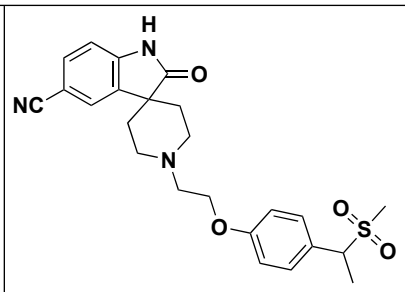
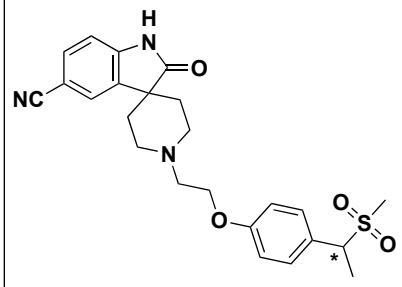
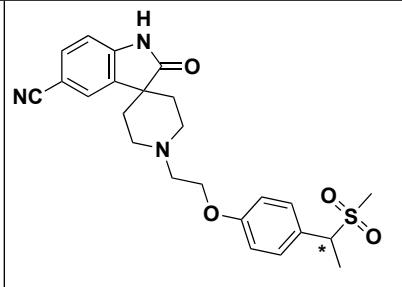
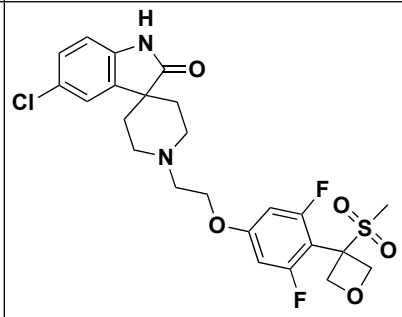
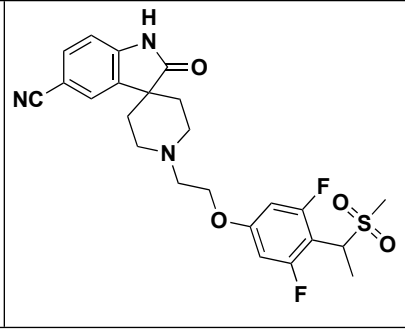
106		5-cloro-1'-(2-{[1-(2,2-difluoroetil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 490,2 Encontrado 490,3	**A-67** y **B-4**	n/a	n/a
107		1'-{2-[4-metanosulfonil-3-(trifluorometil)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 494,1 Encontrado 494,1	**A-17** y **B-9**	n/a	n/a
108		5-cloro-1'-{2-[4-metanosulfonil-3-(trifluorometil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 503,1 Encontrado 503,1	**A-17** y **B-4**	n/a	n/a
109		1'-{2-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 482,2 Encontrado 482,1	**A-33** y **B-9**	n/a	n/a
110		5-cloro-1'-[2-(4-metanosulfonil-3-metilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 449,1 Encontrado 449,1	**A-22** y **B-4**	n/a	n/a

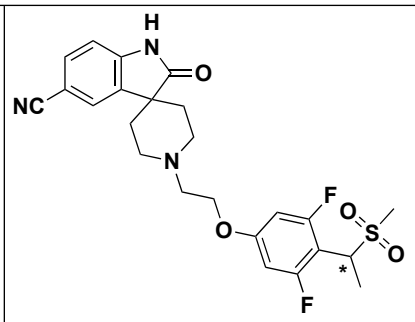
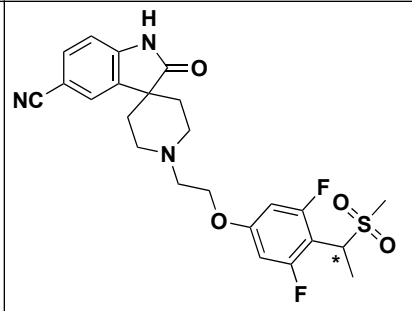
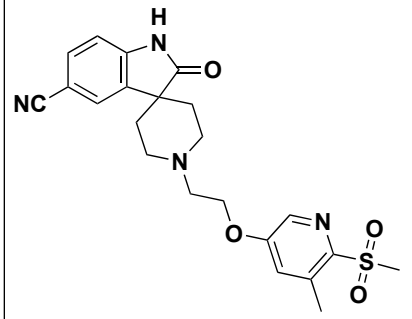
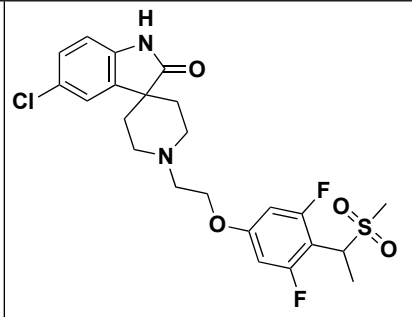
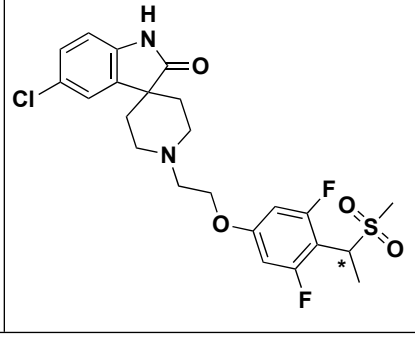
111		1'-[2-(4-metanosulfonil-3-metilfenoxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 440,2 Encontrado 440,2	**A-22** y **B-9**	n/a	n/a
112		5-cloro-1'-[2-(4-difluorometanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 471,1 Encontrado 471,1	**A-16** y **B-4**	n/a	n/a
113		1'-[2-(4-difluorometanosulfonilfenoxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 462,1 Encontrado 462,2	**A-16** y **B-9**	n/a	n/a
114		5-cloro-1'-[2-({2-oxo-1-[(*cis)*-3-hidroxiciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 496,2 Encontrado 496,2	**A-69** y **B-4**	n/a	n/a
115		5-cloro-1'-[2-({3-oxo-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-imidazo[4,3-a]isoquinolin-8-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 467,2 Encontrado 467,2	**A-58** y **B-4**	n/a	n/a

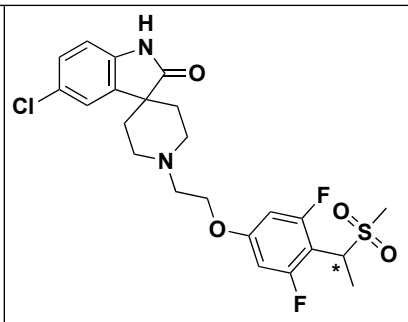
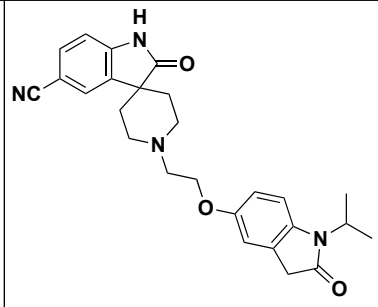
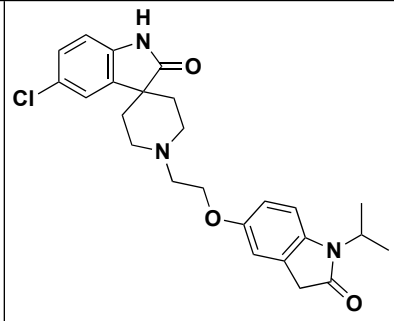
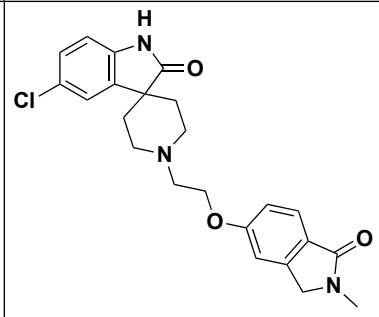
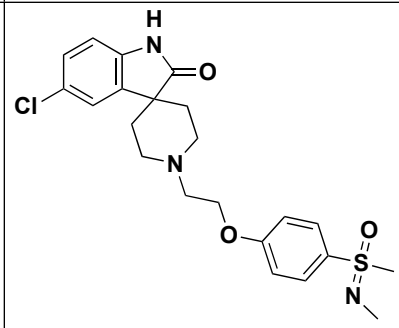
116		*(S)* o (*R*)-5-cloro-1'-[2-({3-oxo-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-imidazo[4,3-a]isoquinolin-8-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 467,2 Encontrado 467,2	**A-58** y **B-4**	Daicel Chiralpak AD-3	Segundo
117		*(R)* o (*S*)-5-cloro-1'-[2-({3-oxo-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-imidazo[4,3-a]isoquinolin-8-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 467,2 Encontrado 467,2	**A-58** y **B-4**	Daicel Chiralpak AD-3	Primero
118		2-oxo-1'-[2-({3-oxo-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-imidazo[4,3-a]isoquinolin-8-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 458,2 Encontrado 458,3	**A-58** y **B-9**	n/a	n/a
119		*(S)* o (*R*)-2-oxo-1'-[2-({3-oxo-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-imidazo[4,3-a]isoquinolin-8-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 458,2 Encontrado 458,3	**A-58** y **B-9**	Daicel Chiralpak AD-3	Primero
120		*(R)* o (*S*)-2-oxo-1'-[2-({3-oxo-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-imidazo[4,3-a]isoquinolin-8-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 458,2 Encontrado 458,3	**A-58** y **B-9**	Daicel Chiralpak AD-3	Segundo
121		5-cloro-1'-[2-({3-oxo-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 466,2 Encontrado 466,1	**A-57** y **B-4**	n/a	n/a

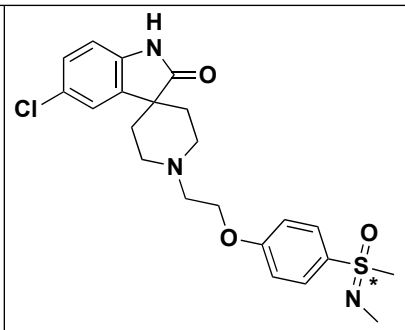
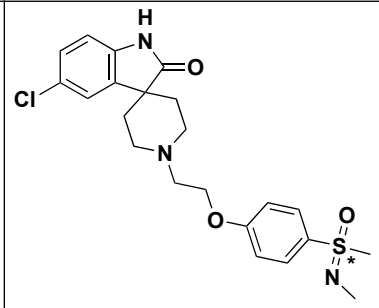
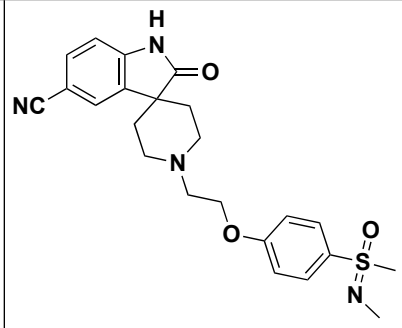
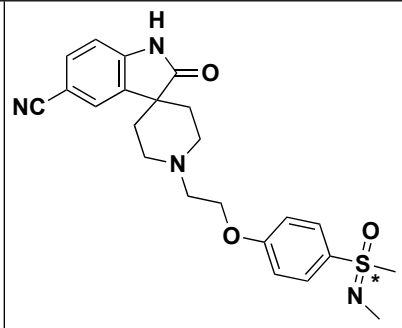
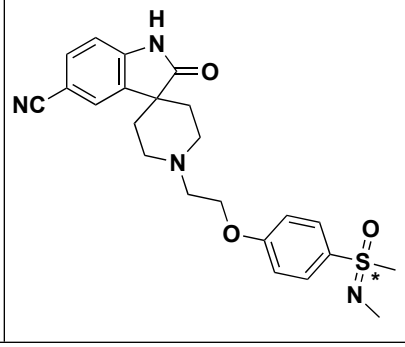
122		*(S)* o (*R*)-5-cloro-1'-[2-({3-oxo-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 466,2 Encontrado 466,1	**A-57** y **B-4**	Daicel Chiralpak AD-3	Primero
123		*(R)* o (*S*)-5-cloro-1'-[2-({3-oxo-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 466,2 Encontrado 466,1	**A-57** y **B-4**	Daicel Chiralpak AD-3	Segundo
124		2-oxo-1'-[2-({3-oxo-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 457,2 Encontrado 457,1	**A-57** y **B-9**	n/a	n/a
125		*(S)* o (*R*)-2-oxo-1'-[2-({3-oxo-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 457,2 Encontrado 457,1	**A-57** y **B-9**	Daicel Chiralpak AD-3	n/a
126		*(R)* o (*S*)-2-oxo-1'-[2-({3-oxo-1H,2H,3H,5H,6H,10bH-pirrolo[2,1-a]isoquinolin-8-il} oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 457,2 Encontrado 457,1	**A-57** y **B-9**	Daicel Chiralpak AD-3	n/a
127		*N*-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2,6-difluorofenil]-*N*-metilmetanosulfonamida	Calculado 500,1 Encontrado 500,2	**A-44** y **B-4**	n/a	n/a

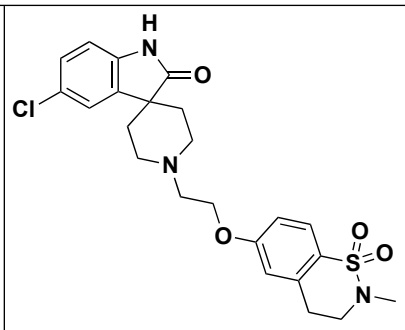
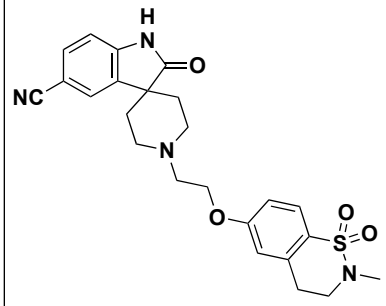
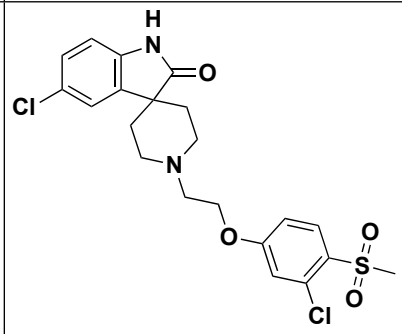
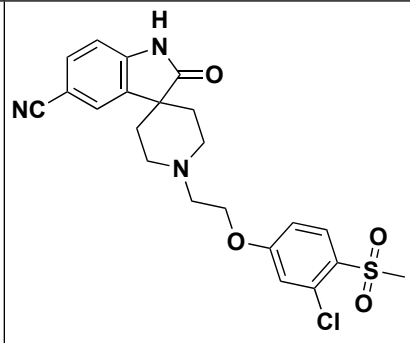
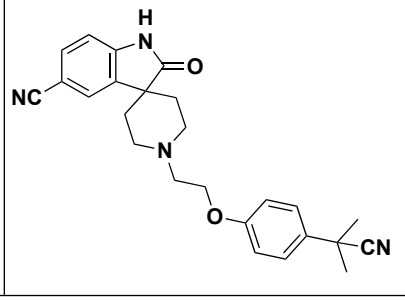
128		*N*-[4-(2-{5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2,6-difluorofenil]-*N*-metilmetanosulfonamida	Calculado 491,1 Encontrado 491,2	**A-44** y **B-9**	n/a	n/a
129		5-cloro-1'-[2-(4-metanosulfonil-3,5-dimetilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 463,1 Encontrado 463,1	**A-20** y **B-4**	n/a	n/a
130		1'-[2-(4-metanosulfonil-3,5-dimetilfenoxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 454,2 Encontrado 454,2	**A-20** y **B-9**	n/a	n/a
131		5-cloro-1'-{2-[(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 428,1 Encontrado 428,1	**A-59** y **B-4**	n/a	n/a
132		1'-{2-[(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)oxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 419,2 Encontrado 419,2	**A-59** y **B-9**	n/a	n/a

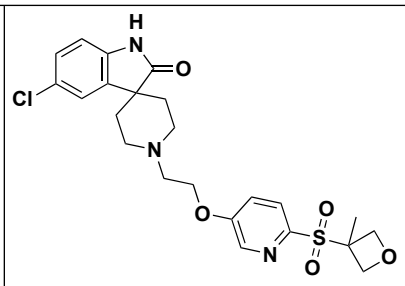
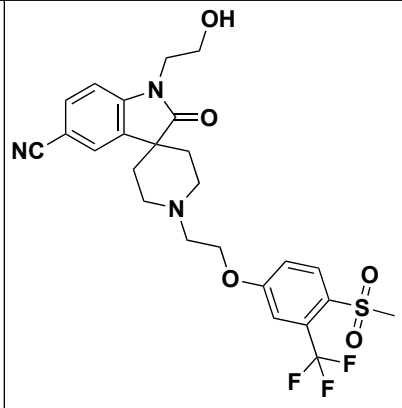
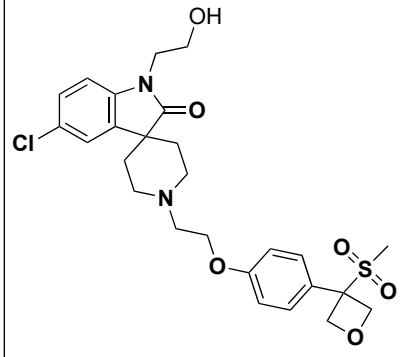
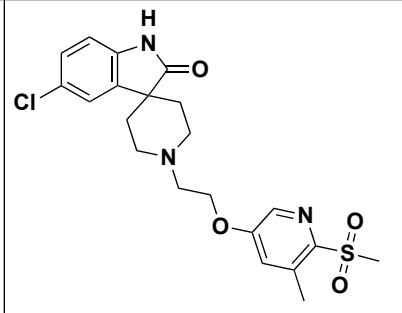
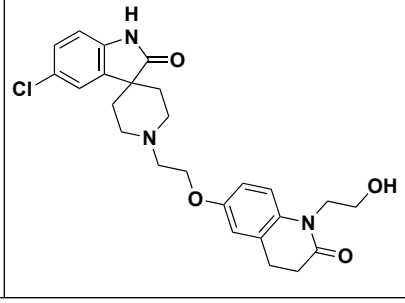
133		1'-{2-[4-(1-metanosulfoniletil)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 454,2 Encontrado 454,2	**A-31** y **B-9**	n/a	n/a
134		*(S)* o (*R*)-1'-{2-[4-(1-metanosulfoniletil)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 454,2 Encontrado 454,2	**A-31** y **B-9**	Daicel Chiralpak OD-3	Primero
135		*(R)* o (*S*)-1'-{2-[4-(1-metanosulfoniletil)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 454,2 Encontrado 454,2	**A-31** y **B-9**	Daicel Chiralpak OD-3	Segundo
136		5-cloro-1'-{2-[3,5-difluoro-4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 527,1 Encontrado 527,2	**A-32** y **B-4**	n/a	n/a
137		1'-{2-[3,5-difluoro-4-(1-metanosulfoniletil)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 490,2 Encontrado 490,2	**A-30** y **B-9**	n/a	n/a

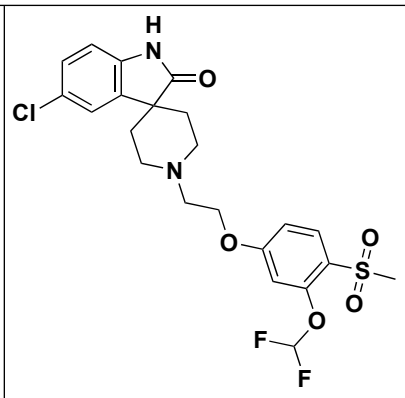
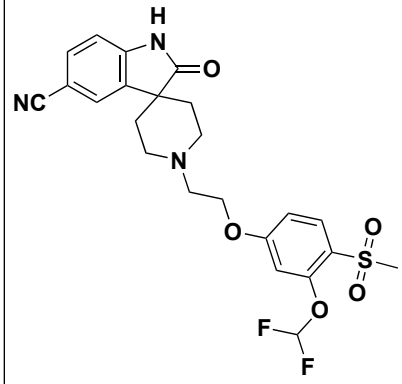
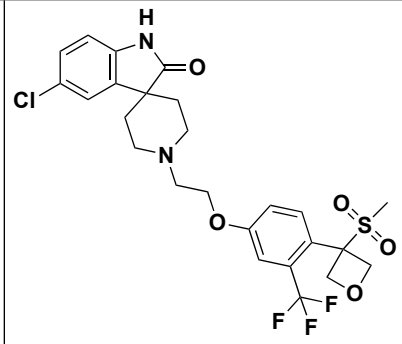
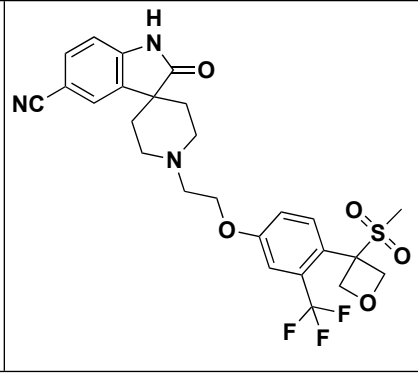
138		*(S)* o (*R*)-1'-{2-[3,5-difluoro-4-(1-metanosulfoniletil)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 490,2 Encontrado 490,2	**A-30** y **B-9**	Daicel Chiralpak OD-3	Primero
139		*(R)* o (*S*)-1'-{2-[3,5-difluoro-4-(1-metanosulfoniletil)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 490,2 Encontrado 490,2	**A-30** y **B-9**	Daicel Chiralpak OD-3	Segundo
140		1'-{2-[(6-metanosulfonil-5-metilpiridin-3-il)oxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 441,2 Encontrado 441,1	**A-21** y **B-9**	n/a	n/a
141		5-cloro-1'-{2-[3,5-difluoro-4-(1-metanosulfoniletil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 499,1 Encontrado 499,2	**A-30** y **B-4**	n/a	n/a
142		*(S)* o (*R*)-5-cloro-1'-{2-[3,5-difluoro-4-(1-metanosulfoniletil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 499,1 Encontrado 499,2	**A-30** y **B-4**	Daicel Chiralpak OD-3	Primero

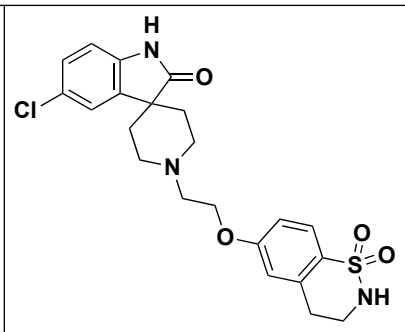
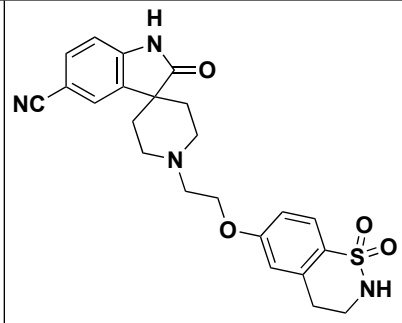
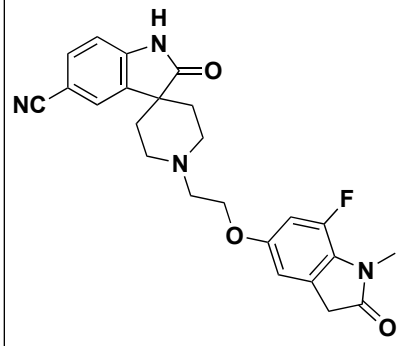
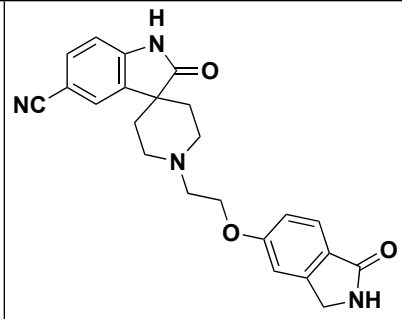
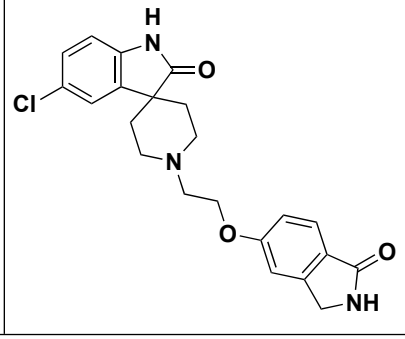
143		*(R)* o (*S*)-5-cloro-1'-{2-[3,5-difluoro-4-(1-metanosulfoniletil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 499,1 Encontrado 499,2	**A-30** y **B-4**	Daicel Chiralpak OD-3	Segundo
144		2-oxo-1'-(2-{[2-oxo-1-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 445,2 Encontrado 445,3	**A-14** y **B-9**	n/a	n/a
145		5-cloro-1'-(2-{[2-oxo-1-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 454,2 Encontrado 454,2	**A-14** y **B-4**	n/a	n/a
146		5-cloro-1'-{2-[(2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 426,2 Encontrado 426,1	**A-53** y **B-4**	n/a	n/a
147		5-cloro-1'-(2-{4-[metil(metilimino)oxo-λ⁶-sulfanil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 448,1 Encontrado 448,0	**A-45** y **B-4**	n/a	n/a

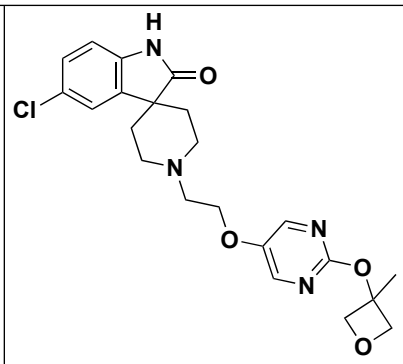
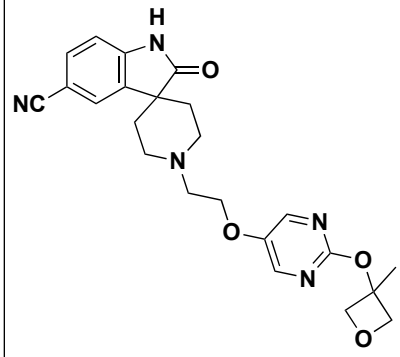
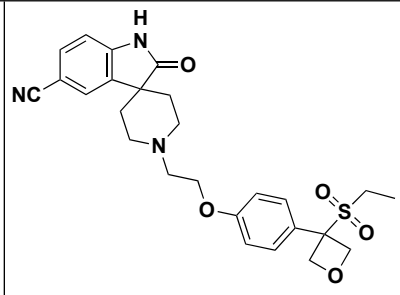
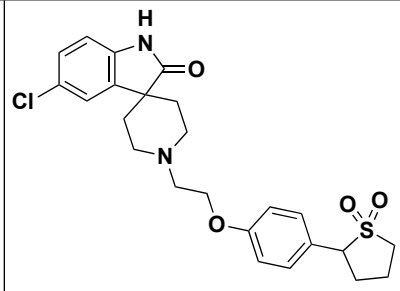
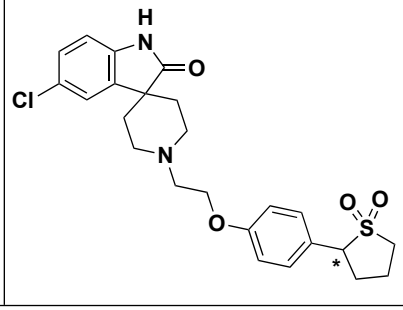
148		*(S)* o (*R*)-5-cloro-1'-(2-{4-[metil(metilimino)oxo-λ⁶-sulfanil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 448,1 Encontrado 448,0	**A-45** y **B-4**	Daicel Chiralpak ID-3	Primero
149		*(R)* o (*S*)-5-cloro-1'-(2-{4-[metil(metilimino)oxo-λ⁶-sulfanil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 448,1 Encontrado 448,0	**A-45** y **B-4**	Daicel Chiralpak ID-3	Segundo
150		1'-(2-{4-[metil(metilimino)oxo-λ⁶-sulfanil]fenoxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 439,2 Encontrado 439,0	**A-45** y **B-9**	n/a	n/a
151		*(S)* o (*R*)-1'-(2-{4-[metil(metilimino)oxo-λ⁶-sulfanil]fenoxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 439,2 Encontrado 439,0	**A-45** y **B-9**	Daicel Chiralpak ID-3	Segundo
152		*(R)* o (*S*)-1'-(2-{4-[metil(metilimino)oxo-λ⁶-sulfanil]fenoxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 439,2 Encontrado 439,0	**A-45** y **B-9**	Daicel Chiralpak ID-3	Primero

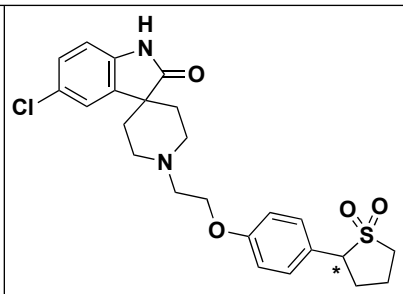
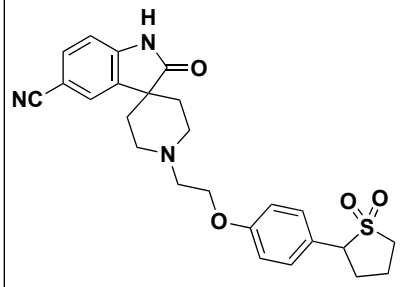
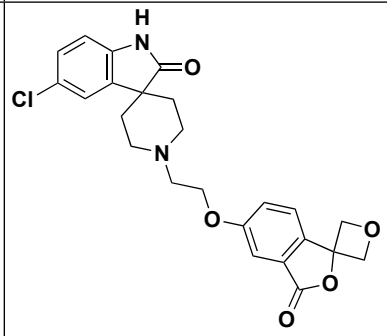
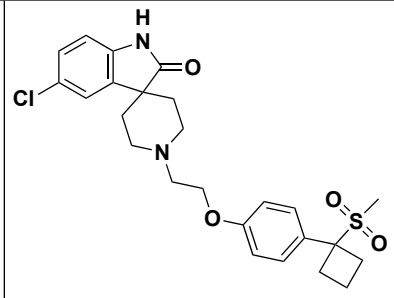
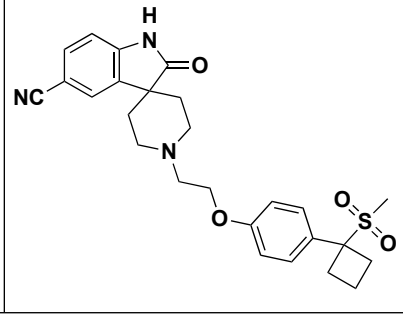
153		6-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-metil-3,4-dihidro-2H-1λ⁶,2-benzotiazina-1,1-diona	Calculado 476,1 Encontrado 476,1	**A-49** y **B-4**	n/a	n/a
154		1'-{2-[(2-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1λ⁶,2-benzotiazin-6-il)oxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 467,2 Encontrado 467,2	**A-49** y **B-9**	n/a	n/a
155		5-cloro-1'-[2-(3-cloro-4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 469,1 Encontrado 469,2	**A-19** y **B-4**	n/a	n/a
156		1'-[2-(3-cloro-4-metanosulfonilfenoxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 460,1 Encontrado 460,2	**A-19** y **B-9**	n/a	n/a
157		1'-{2-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 415,2 Encontrado 415,2	**A-47** y **B-9**	n/a	n/a

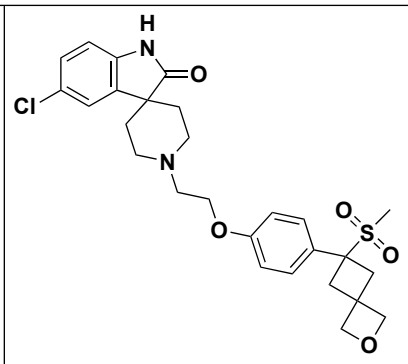
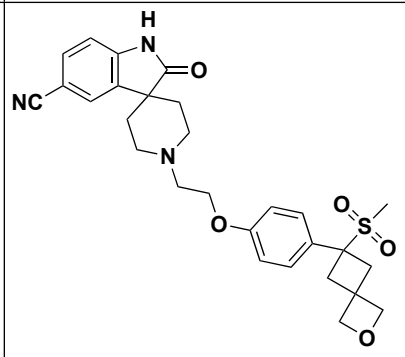
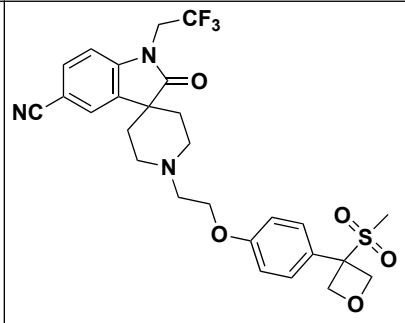
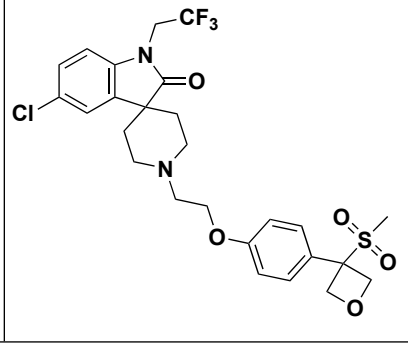
158		5-cloro-1'-[2-({6-[(3-metiloxetan-3-il)sulfonil]piridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 492,1 Encontrado 492,1	**A-26** y **B-4**	n/a	n/a
159		1-(2-hidroxietil)-1'-{2-[4-metanosulfonil-3-(trifluorometil)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 538,2 Encontrado 538,2	**A-17** y **B-12**	n/a	n/a
160		5-cloro-1-(2-hidroxietil)-1'-{2-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 535,2 Encontrado 535,2	**A-33** y **B-11**	n/a	n/a
161		5-cloro-1'-{2-[(6-metanosulfonil-5-metilpiridin-3-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 450,1 Encontrado 450,1	**A-21** y **B-4**	n/a	n/a
162		5-cloro-1'-(2-{[1-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 470,2 Encontrado 470,1	**A-65** y **B-4**	n/a	n/a

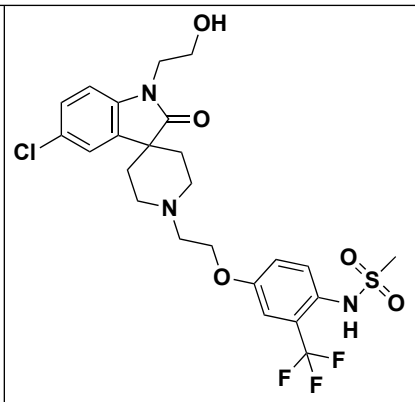
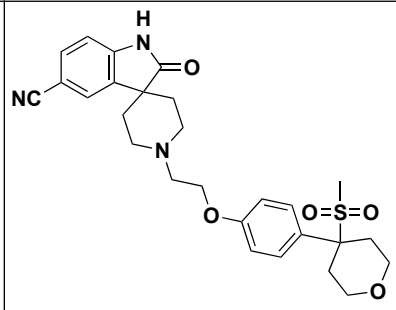
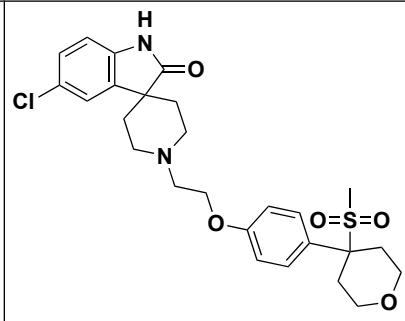
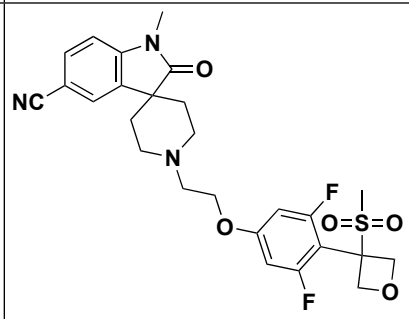
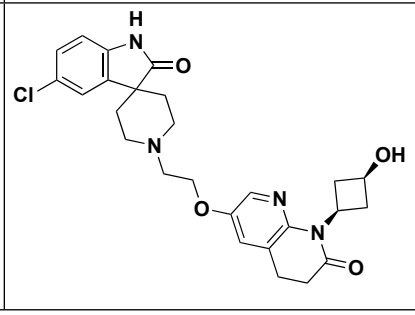
163		5-cloro-1'-{2-[3-(difluorometoxi)-4-metanosulfonilfenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 501,1 Encontrado 501,2	**A-23** y **B-4**	n/a	n/a
164		1'-{2-[3-(difluorometoxi)-4-metanosulfonilfenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 492,1 Encontrado 492,2	**A-23** y **B-9**	n/a	n/a
165		5-cloro-1'-{2-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)-3-(trifluorometil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 559,1 Encontrado 559,2	**A-34** y **B-4**	n/a	n/a
166		1'-{2-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)-3-(trifluorometil)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 550,2 Encontrado 550,2	**A-34** y **B-9**	n/a	n/a

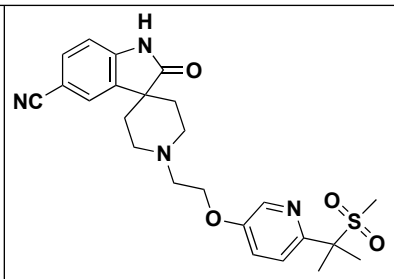
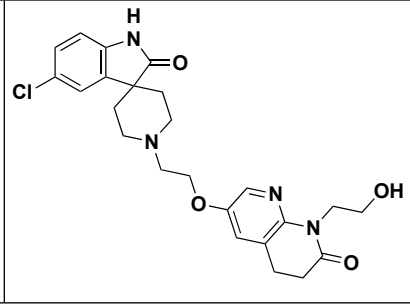
167		6-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-3,4-dihidro-2H-1λ⁶,2-benzotiazina-1,1-diona	Calculado 462,1 Encontrado 462,0	**A-50** y **B-4**	n/a	n/a
168		1'-{2-[(1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1λ⁶,2-benzotiazin-6-il)oxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidrospiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 453,2 Encontrado 453,2	**A-50** y **B-9**	n/a	n/a
169		1'-{2-[(7-fluoro-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)oxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 435,2 Encontrado 435,1	**A-60** y **B-9**	n/a	n/a
170		2-oxo-1'-{2-[(1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 403,2 Encontrado 403,3	**A-61** y **B-9**	n/a	n/a
171		5-cloro-1'-{2-[(1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 412,1 Encontrado 412,2	**A-61** y **B-4**	n/a	n/a

172		5-cloro-1'-[2-({2-[(3-metiloxetan-3-il)oxi]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 445,2 Encontrado 445,2	**A-43** y **B-4**	n/a	n/a
173		1'-[2-({2-[(3-metiloxetan-3-il)oxi]pirimidin-5-il}oxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 436,2 Encontrado 436,2	**A-43** y **B-9**	n/a	n/a
174		1'-(2-{4-[3-(etanosulfonil)oxetan-3-il]fenoxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 496,2 Encontrado 496,0	**A-37** y **B-9**	n/a	n/a
175		2-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]-1λ⁶-tiolan-1,1-diona	Calculado 475,1 Encontrado 475,2	**A-38** y **B-4**	n/a	n/a
176		*(S)* o (*R*)-2-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]-1λ⁶-tiolan-1,1-diona	Calculado 475,1 Encontrado 475,2	**A-38** y **B-4**	Regis(*S*,*S*) Whelk-O1	Primero

177		*(R)* o (*S*)-2-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]-1λ⁶-tiolan-1,1-diona	Calculado 475,1 Encontrado 475,2	**A-38** y **B-4**	Regis(*S*,*S*) Whelk-O1	Segundo
178		1'-{2-[4-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiolan-2-il)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 466,2 Encontrado 466,2	**A-38** y **B-9**	n/a	n/a
179		5-cloro-1'-(2-{3-oxo-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-oxetan]-5-iloxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 455,1 Encontrado 455,0	**A-38** y **B-9**	n/a	n/a
180		5-cloro-1'-{2-[4-(1-metanosulfonilciclobutil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 489,2 Encontrado 489,1	**A-40** y **B-4**	n/a	n/a
181		1'-{2-[4-(1-metanosulfonilciclobutil)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 480,2 Encontrado 480,2	**A-40** y **B-9**	n/a	n/a

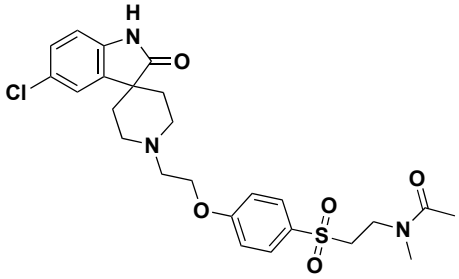
182		5-cloro-1'-[2-(4-{6-metanosulfonil-2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il}fenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 531,2 Encontrado 531,1	**A-42** y **B-4**	n/a	n/a
183		1'-[2-(4-{6-metanosulfonil-2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il}fenoxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 522,2 Encontrado 522,1	**A-42** y **B-9**	n/a	n/a
184		1'-{2-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]etil}-2-oxo-1-(2.2.2-trifluoroetil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 564,2 Encontrado 564,2	**A-33** y **B-13**	n/a	n/a
185		5-cloro-1'-{2-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]etil}-1-(2.2.2-trifluoroetil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 573,1 Encontrado 573,2	**A-33** y **B-14**	n/a	n/a

186		*N*-(4-{2-[5-cloro-1-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il]etoxi}-2-(trifluorometil)fenil)metanosulfonamida	Calculado 562,1 Encontrado 562,1	**A-46** y **B-11**	n/a	n/a
187		1'-{2-[4-(4-metanosulfoniloxan-4-il)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 510,2 Encontrado 510,2	**A-41** y **B-9**	n/a	n/a
188		5-cloro-1'-{2-[4-(4-metanosulfoniloxan-4-il)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 519,2 Encontrado 519,2	**A-41** y **B-4**	n/a	n/a
189		1'-{2-[3,5-difluoro-4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]etil}-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 532,1 Encontrado 532,2	**A-32** y **B-15**	n/a	n/a
190		5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(*cis*)-3-hidroxiciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 497,2 Encontrado 497,2	**A-79** y **B-4**	n/a	n/a

191		1'-(2-{[6-(2-metanosulfonilpropan-2-il)piridin-3-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 469,2 Encontrado 469,2	**A-78** y **B-9**	n/a	n/a
192		5-cloro-1'-(2-{[8-(2-hidroxietil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 471,2 Encontrado 471,2	**A-77** y **B-4**	n/a	n/a

Ejemplo 26

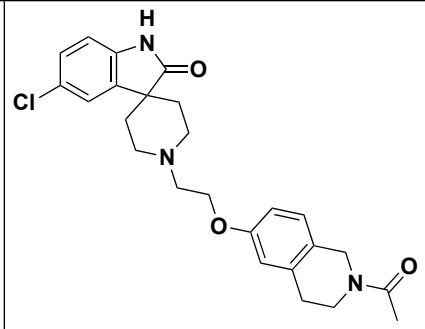
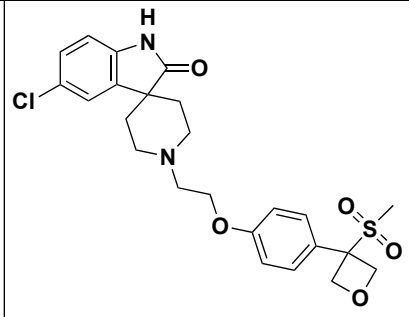
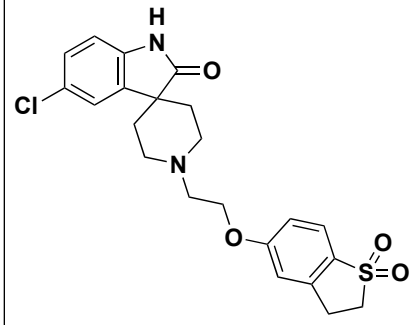
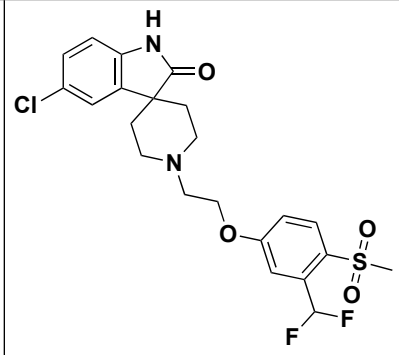
***N*-{2-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)bencenosulfonil]etil}-*N*-metilacetamida (Compuesto 193)**

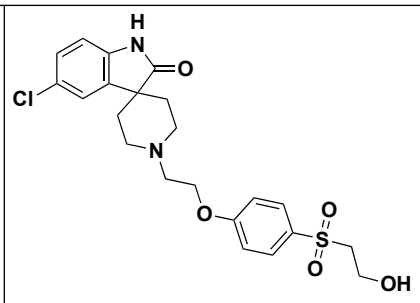


[1093] Una mezcla de 5-cloro-1'-(2-cloroetil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-5**, 211 mg, 0,707 mmol), *N*-[2-(4-hidroxibencenosulfonil)etil]-*N*-metilacetamida (**Intermediario A-25**, 140 mg, 0,544 mmol) y K_2CO_3 (150 mg, 1,09 mmol) en DMF (4 mL) se agitó a 50 °C durante 16h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró para remover sólidos. El filtrado se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex Gemini-NX C_{18}, 20–50% MeCN: 10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar *N*-{2-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)bencenosulfonil]etil}-*N*-metilacetamida (**Compuesto 193**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,48 (s, 1H), 7,84–7,80 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,24–7,20 (m, 3H), 6,84 (d, *J* = 8,0, 1H), 4,26 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,65–3,46 (m, 4H), 2,93–2,87 (m, 6H), 2,70–2,67 (m, 3H), 1,93 (s, 1H), 1,86 (s, 2H), 1,77–1,74 (m, 4H). MS = 520,2 $[M+H]^+$.

[1094] Los siguientes compuestos en la Tabla 30 se prepararon según procedimientos análogos a los descritos para el **Compuesto 193** usando los materiales de partida apropiados.

Tabla 30.

#	Estructura	Nombre IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$	Intermediarios usados
194		1'-{2-[(2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)oxi]etil}-5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 454,2 Encontrado 454,2	**A-56** y **B-5**
195		5-cloro-1'-{2-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 491,1 Encontrado 491,1	**A-84** y **B-5**
196		5-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'il}etoxi)-2,3-dihidro-1λ⁶-benzotiofen-1,1-diona	Calculado 447,1 Encontrado 447,2	**A-52** y **B-5**
197		5-cloro-1'-{2-[3-(difluorometil)-4-metanosulfonilfenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 485,1 Encontrado 485,1	**A-12** y **B-5**

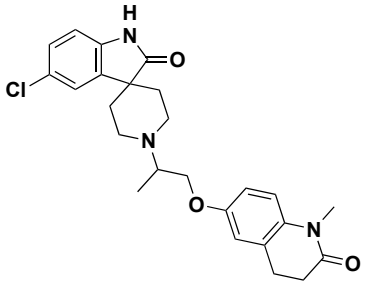
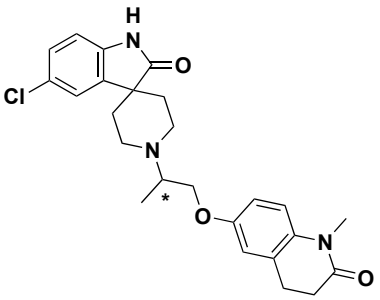
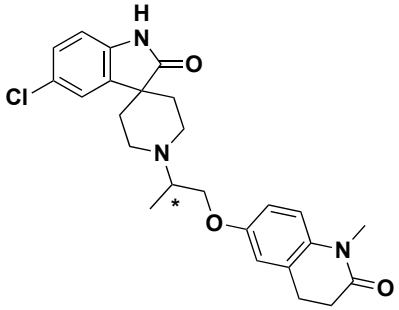
198		5-cloro-1'-{2-[4-(2-hidroxietanosulfonil)fenoxi] etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 465,1 Encontrado 465,1	**A-85** y **B-5**

Ejemplo 27

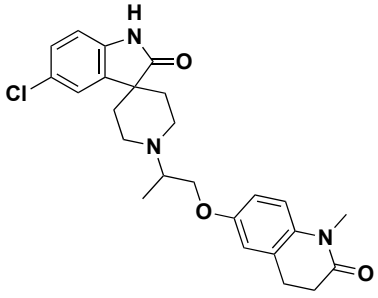
5-cloro-1'-{1-[(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]propan-2-il}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 199),

cloro-1'-[(2*S*) o (2*R*)-1-[(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]propan-2-il]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 200), y

cloro-1'-[(2*R*) o (2*S*)-1-[(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]propan-2-il]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 201)

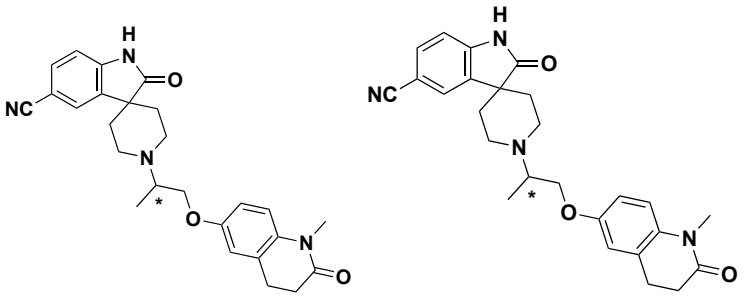
Paso 1: 5-cloro-1'-{1-[(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]propan-2-il}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 199)



[1095] Una solución de 1-metil-6-(2-oxopropoxi)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona (**Intermediario A-2**, 400 mg, 1,71 mmol), 5-cloro-1,2-dihidroespiro [indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, 406 mg, 1,71 mmol), $Ti(i\text{-}PrO)_4$ (506 µl, 1,71 mmol) y AcOH (9,81 µl, 0,171 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 mL) se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió en porciones $NaBH(OAc)_3$ (545 mg, 2,57 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 horas. Después de enfriar a 0°C, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (5 mL), y después se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (8 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo

se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columnas Waters Xbridge Prep OBD C_{18}, 30–60% MeCN: 10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 5-cloro-1'-{1-[(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]propan-2-il}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 199)**. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,48 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,23 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,91–6,83 (m, 3H), 4,12–4,08 (m, 1H), 3,96–3,93 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,10–2,98 (m, 3H), 2,85–2,81 (m, 3H), 2,79–2,77 (m, 1H), 2,53–2,51 (m, 2H), 1,80–1,76 (m, 2H), 1,68–1,65 (m, 2H), 1,14 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). MS = 454,2 $[M+H]^+$.

Paso 2: cloro-1'-[(2*S*) o (2*R*)-1-[(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]propan-2-il]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 200) y cloro-1'-[(2*R*) o (2*S*)-1-[(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]propan-2-il]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 201)

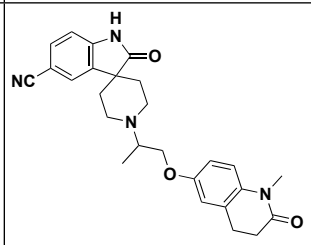
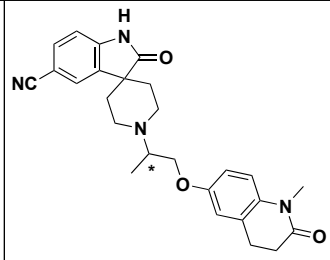
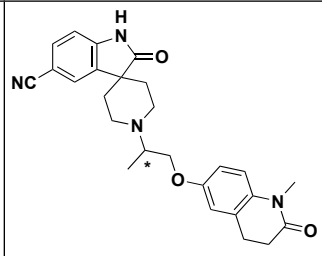


[1096] 5-cloro-1'-{1-[(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]propan-2-il}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona se separó mediante SFC quiral preparativa (Daicel Chiralpak AD-3, 42% etanol con NH_4OH al 0,1% en CO_2). El primer enantiómero de elución del compuesto del título, cloro-1'-[(2*S*) o (2*R*)-1-[(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]propan-2-il]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 200**): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,49 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,90–6,83 (m, 3H), 4,12–4,08 (m, 1H), 3,96–3,92 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,10–2,98 (m, 3H), 2,85–2,81 (m, 3H), 2,77–2,73 (m, 1H), 2,53–2,51 (m, 2H), 1,80–1,76 (m, 2H), 1,68–1,65 (m, 2H), 1,14 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). MS = 454,2 $[M+H]^+$. El segundo enantiómero de elución del compuesto del título, cloro-1'-[(2*R*) o (2*S*)-1-[(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]propan-2-il]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona **(**Compuesto 201): 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,49 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,91–6,83 (m, 3H), 4,12–4,08 (m, 1H), 3,95–3,93 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,10–2,98 (m, 3H), 2,85–2,81 (m, 3H), 2,77–2,73 (m, 1H), 2,53–2,51 (m, 2H), 1,78–1,76 (m, 2H), 1,68–1,65 (m, 2H), 1,14 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). MS = 454,2 $[M+H]^+$.

[1097] Los siguientes compuestos en la Tabla 31 se prepararon según procedimientos análogos a los descritos para los **Compuestos 199–201** usando los materiales de partida apropiados.

[1098] Tabla 31.

#	Estructura	Nombre IUPAC	Masa exacta	Intermediarios usados	Columna quiral, si corresponde	Orden de elución

			[M+H]+			
202		1'-{1-[(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]propan-2-il}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 445,2 Encontrado 445,2	**A-2** y **B-9**	n/a	n/a
203		(*S*) o (*R*)-1'-{1-[(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]propan-2-il}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 445,2 Encontrado 445,2	**A-2** y **B-9**	Daicel Chiralpak AD-3	Primero
204		(*R*) *o* (*S*)-1'-{1-[(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]propan-2-il}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 445,2 Encontrado 445,2	**A-2** y **B-9**	Daicel Chiralpak AD-3	Segundo

Ejemplo 28

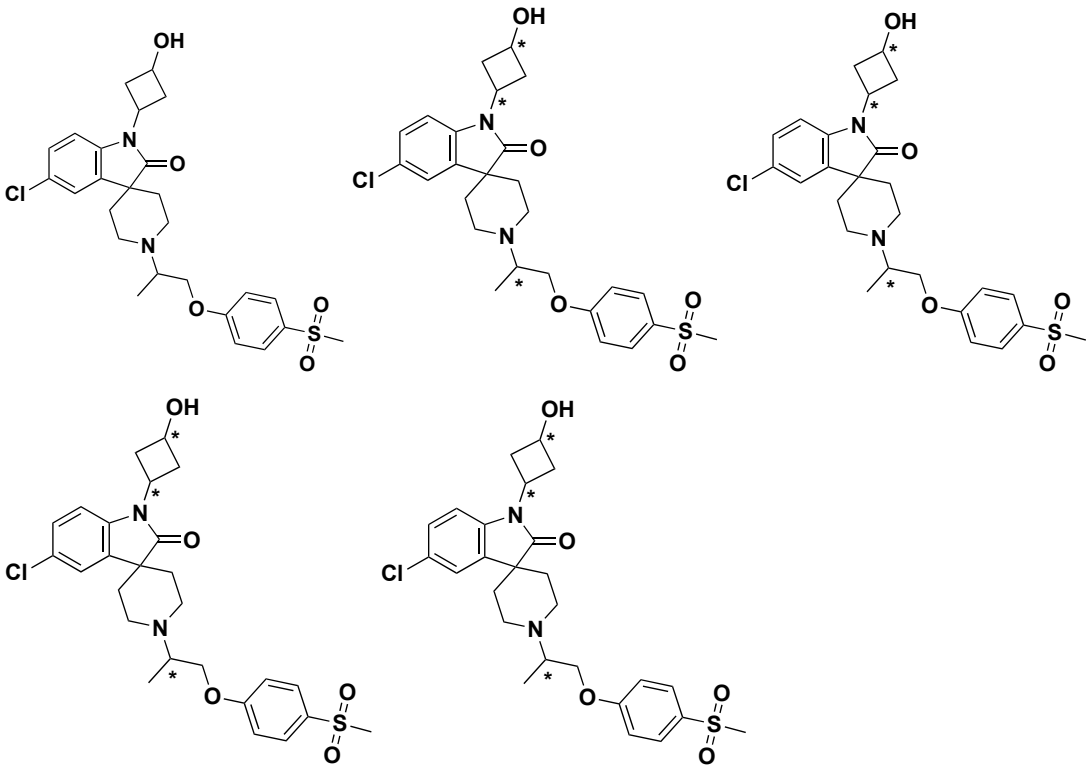
5-cloro-1'-[1-(4-metanosulfonilfenoxi)propan-2-il]-1-[3-hidroxiciclobutil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 205),

5-cloro-1'-[(2*S*) o (2*R*) -1-(4-metanosulfonilfenoxi)propan-2-il]-1-[(*cis*) o (*trans*)-3-hidroxiciclobutil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina]-2-ona (Compuesto 206),

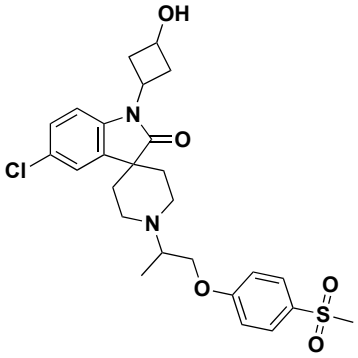
5-cloro-1'-[(2*S*) o (2*R*) -1-(4-metanosulfonilfenoxi)propan-2-il]-1-[(*trans*) o (*cis*)-3-hidroxiciclobutil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina]-2-ona (Compuesto 207),

5-cloro-1'-[(2*R*) o (2*S*) -1-(4-metanosulfonilfenoxi)propan-2-il]-1-[(*cis*) o (*trans*)-3-hidroxiciclobutil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina]-2-ona (Compuesto 208), y

5-cloro-1'-[(2*R*) o (2*S*) -1-(4-metanosulfonilfenoxi)propan-2-il]-1-[(*trans*) o (*cis*)-3-hidroxiciclobutil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina]-2-ona (Compuesto 209)



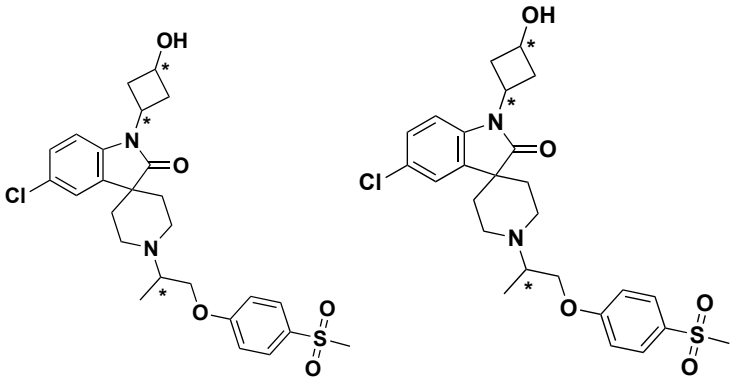
Paso 1: 5-cloro-1'-[1-(4-metanosulfonilfenoxi)propan-2-il]-1-[3-hidroxiciclobutil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 205)



[1099] Una mezcla de 5-cloro-1-(3-hidroxiciclobutil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-16**, 250 mg, 0,815 mmol), 1-(4-metanosulfonilfenoxi)propan-2-ona (**Intermediario A-1**, 465 mg, 2,04 mmol), tetraisopropoxititanio (231 mg, 0,815 mmol) y AcOH (3,0 mg, 40,7 µmol) en DCE (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió $NaBH(OAc)_3$ (259 mg, 1,22 mmol) a la mezcla, que luego se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y después se inactivó con H_2O (20 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Waters Xbridge BEH C_{18}, 25–55% MeCN: 10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 5-cloro-1'-[1-(4-metanosulfonilfenoxi)propan-2-il]-1-[3-hidroxiciclobutil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona como una mezcla de diasterómeros (**Compuesto 205**). ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6, 30/31 H): δ 7,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,35–7,21 (m, 4H), 5,31 (d, *J* =

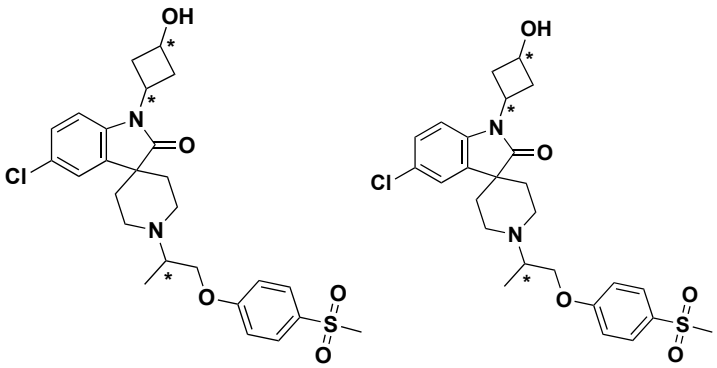
6,8 Hz, 1H), 4,26–4,06 (m, 3H), 3,95–3,90 (m, 1H), 3,16–3,12 (m, 4H), 3,06–2,99 (m, 2H), 2,87–2,71 (m, 2H), 2,64–2,58 (m, 3H), 1,77–1,66 (m, 4H), 1,16 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). MS = 519,1 $[M+H]^+$.

Paso 2: 5-cloro-1'-[(2*S*) o (2*R*)-1-(4-metanosulfonilfenoxi)propan-2-il]-1-[(cis) o (*trans*)-3-hidroxiciclobutil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 206) y 5-cloro-1'-[(2*R*) o (2*S*)-1-(4-metanosulfonilfenoxi)propan-2-il]-1-[(*cis*) o (*trans*)-3-hidroxiciclobutil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 208)



[1100] 5-cloro-1'-[1-(4-metanosulfonilfenoxi)propan-2-il]-1-[3-hidroxiciclobutil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 205**) se separó mediante SFC quiral preparativa (Daicel Chiralcel IG-3, 60% EtOH con NH_4OH al 0,1% en CO_2). El primer pico de elución contenía una mezcla de isómeros que se sometieron a separación quiral adicional como se describe en el paso 3. El segundo pico de elución**,** 5-cloro-1'-[(2*S*) o (2*R*)-1-(4-metanosulfonilfenoxi)propan-2-il]-1-[(*cis*) o (*trans*)-3-hidroxiciclobutil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona **(Compuesto 206):** ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,93–4,85 (m, 1H), 4,44–4,41 (m, 1H), 4,27–4,22 (m, 1H), 4,10–4,06 (m, 1H), 3,16–3,12 (m, 4H), 3,06–3,00 (m, 2H), 2,92–2,88 (m, 2H), 2,84–2,70 (m, 3H), 2,22–2,15 (m, 2H), 1,77–1,65 (m, 4H), 1,16 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). MS = 519,1 $[M+H]^+$. El tercer pico de elución, 5-cloro-1'-[(2*R*) o (2*S*)-1-(4-metanosulfonilfenoxi)propan-2-il]-1-[(*cis*) o (*trans*)-3- hidroxiciclobutil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 208**): ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6, 30/31 H): δ 7,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,34–7,21 (m, 4H), 5,30 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,26–4,06 (m, 3H), 3,97–3,89 (m, 1H), 3,16–3,12 (m, 4H), 3,06–3,00 (m, 2H), 2,84–2,72 (m, 2H), 2,65–2,55 (m, 3H), 1,77–1,66 (m, 4H), 1,17–1,15 (m, 3H). MS = 519,1 $[M+H]^+$.

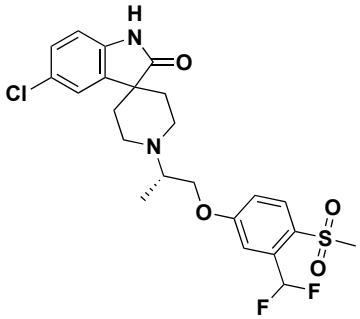
Paso 3: 5-cloro-1'-[(2*R*) o (2*S*)-1-(4-metanosulfonilfenoxi)propan-2-il]-1-[(*trans*) o (*cis*)-3-hidroxiciclobutil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 209) y 5-cloro-1'-[(2*S*) o (2*R*)-1-(4-metanosulfonilfenoxi)propan-2-il]-1-[(*trans*) o (*cis*)-3-hidroxiciclobutil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 207),



[1101] El segundo pico de elución del Paso 2 se separó adicionalmente mediante SFC quiral preparativa (Daicel Chiralcel OJ-3, 30% MeOH con NH_4OH al 0,1% en CO_2). El primer isómero de elución, 5-cloro-1'-[(2*R*) o (2*S*)-1-(4-metanosulfonilfenoxi)propan-2-il]-1-[(*trans*) o (*cis*)-3-hidroxiciclobutil]-1,2-dihidroespiro[indole-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 209**): ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6, 30/31 H): δ 7,85 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,34–7,21 (m, 4H), 5,30 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,26–4,06 (m, 3H), 3,98–3,89 (m, 1H), 3,16–3,11 (m, 4H), 3,04–3,02 (m, 2H), 2,84–2,72 (m, 2H), 2,67–2,60 (m, 3H), 1,84–1,64 (m, 4H), 1,17–1,15 (m, 3H). MS = 519,1 $[M+H]^+$. El segundo isómero de elución, 5-cloro-1'-[(2*S*) o (2*R*)-1-(4-metanosulfonilfenoxi)propan-2-il]-1-[(*trans*) o (*cis*)-3-hidroxiciclobutil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 207**), ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,16 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,93–4,85 (m, 1H), 4,44–4,42 (m, 1H), 4,26–4,22 (m, 1H), 4,10–4,06 (m, 1H), 3,16–3,12 (m, 4H), 3,06–3,00 (m, 2H), 2,92–2,72 (m, 4H), 2,22–2,16 (m, 2H), 1,77–1,66 (m, 4H), 1,16 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). MS = 519,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 29A

5-cloro-1'-[(2*S*)-1-[3-(difluorometil)-4-metanosulfonilfenoxi]propan-2-il]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 210)

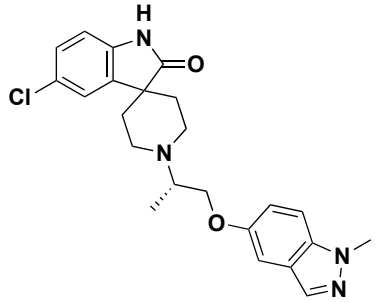
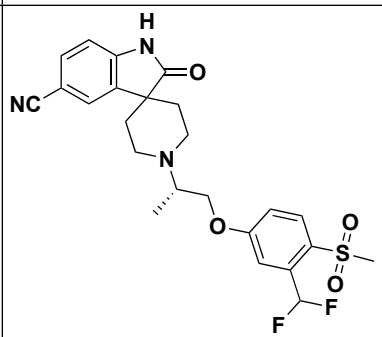


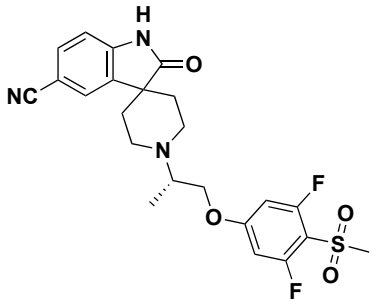
[1102] A una solución que contenía una mezcla de 5-cloro-1'-[(2*S*)-1-hidroxipropan-2-il]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona y 5-cloro-1'-[(2*R*)-2-hidroxipropil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediarios B-17** y **B-18**, 136 mg, 0,461 mmol), 3-(difluorometil)-4-metanosulfonilfenol (**Intermediario A-12**, 154 mg, 0,692 mmol) en THF (4 mL) se le añadió PPh_3 (242 mg, 0,923 mmol). La mezcla se enfrió a 0°C, y se añadió gota a gota DIAD (179 µL, 0,923 mmol). La mezcla se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 h. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (8 mL) y se extrajo

con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 4 g, 0–90% EtOAc:éter de petróleo). El residuo bruto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Waters Xbridge BEH C_{18}, 25–55% MeCN: 10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar el producto deseado 5-cloro-1'-[(2*S*)-1-[3-(difluorometil)-4-metanosulfonilfenoxi]propan-2-il]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 210**) como el primer isómero de elución. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,49 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,59 (t, *J* = 54,4 Hz, 1H), 7,44–7,37 (m, 3H), 7,23 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,31 (dd, *J* = 10,0, 6,4 Hz, 1H), 4,16 (dd, *J* = 10,0, 5,6 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,18–3,13 (m, 1H), 3,03–3,01 (m, 2H), 2,85–2,73 (m, 2H), 1,80–1,75 (m, 2H), 1,67–1,63 (m, 2H), 1,16 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). MS = 499,1 $[M+H]^+$.

[1103] Los siguientes compuestos en la Tabla 32 se prepararon según procedimientos análogos a los descritos para el **Compuesto 210** usando los materiales de partida apropiados.

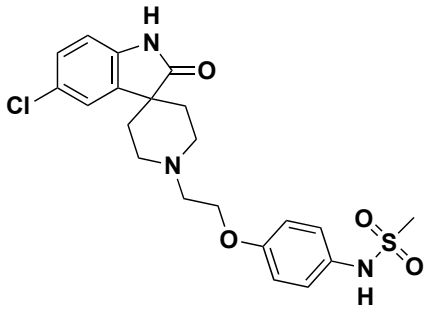
Tabla 32.

#	Estructura	Nombre IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$	Intermediarios usados	Orden de elución
211		5-cloro-1'-[(2*S*)-1-[(1-metil-1H-indazol-5-il)oxi]propan-2-il]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 425,2 Encontrado 425,2	**B-17** y **B-18**	Primer isómero de elución
212		1'-[(2*S*)-1-[3-(difluorometil)-4-metanosulfonilfenoxi]propan-2-il]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 490,2 Encontrado 490,2	**A-13, B-19,** y **B-20**	Primer isómero de elución

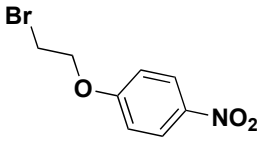
213		1'-[(2*S*)-1-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilfenoxi)propan-2-il]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 476,1 Encontrado 476,1	**A-11, B-19,** y **B-20**	Primer isómero de elución

Ejemplo 29B

***N*-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]metanosulfonamida (Compuesto 214)**

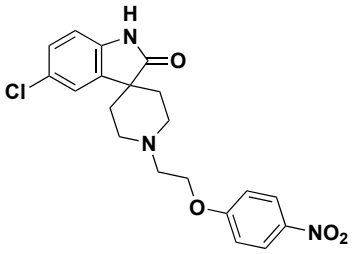


Paso 1: 1-(2-bromoetoxi)-4-nitrobenceno



[1104] A una solución de 4-nitrofenol (5,00 g, 35,9 mmol) en 1,2-dibromoetano (30 mL) se le añadió Cs_2CO_3 (35,1 g, 108 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se removieron los sólidos mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 12 g, 0–50% EtOAc:éter de petróleo) para dar 1-(2-bromoetoxi)-4-nitrobenceno. MS = 246,0 / 248,0 $[M+H]^+$.

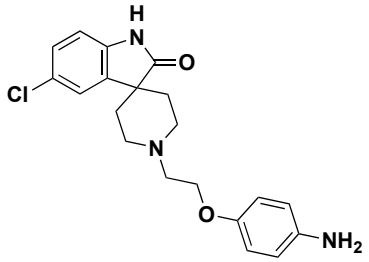
Paso 2: 5-cloro-1'-[2-(4-nitrofenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona



[1105] A una solución de 1-(2-bromoetoxi)-4-nitrobenceno (300 mg, 1,22 mmol) en MeCN (3 mL) se le

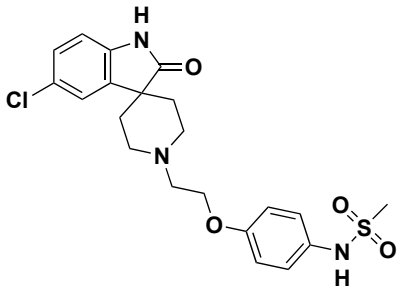
añadió $NaHCO_3$ (307 mg, 3,66 mmol) y 5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, 433 mg, 1,58 mmol, sal de HCl). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (8 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 8 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 12 g, 0–30% EtOAc:éter de petróleo) para dar 5-cloro-1'-[2-(4-nitrofenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona. MS = 402,2 $[M+H]^+$.

Paso 3: 1'-[2-(4-aminofenoxi)etil]-5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona



[1106] Una mezcla de 5-cloro-1'-[2-(4-nitrofenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (200 mg, 498 µmol), Fe (139 mg, 2,49 mmol) y NH_4Cl (79,9 mg, 1,49 mmol) en EtOH (6 mL) y H_2O (2 mL) se agitó a 70 °C durante 2 h en una atmósfera de N_2. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, los sólidos se removieron mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 1'-[2-(4-aminofenoxi)etil]-5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS = 372,2 $[M+H]^+$.

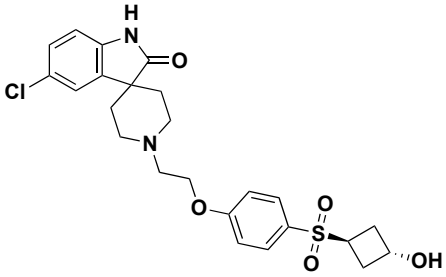
Paso 4: *N*-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]metanosulfonamida (Compuesto 214)



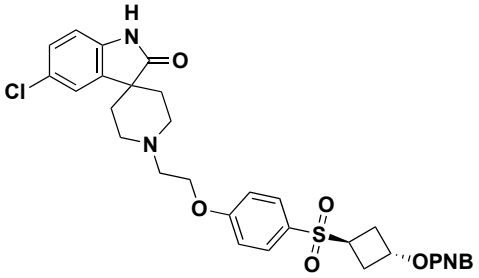
[1107] A una solución de 1'-[2-(4-aminofenoxi)etil]-5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (110 mg, 296 mmol), y TEA (82,4 µl, 0,52 mmol) en DCM (3 mL) se le añadió anhídrido metanosulfónico (103 mg, 0,592 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex C_{18}, 20–50% MeCN: NH_4HCO_3 10 mM en H_2O) para dar *N*-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]metanosulfonamida (**Compuesto 214**). MS = 450,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 30

5-cloro-1'-[2-(4-{[(*trans*)-3-hidroxiciclobutil]sulfonil}fenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 215)

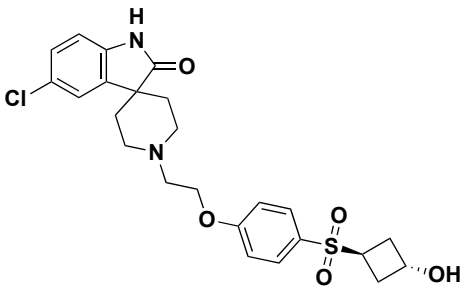


Paso 1: 4-nitrobenzoato de (*trans*)-3-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)bencenosulfonil]ciclobutilo



[1108] A una solución a 0 °C de 5-cloro-1'-[2-(4-{[(*cis*)-3-hidroxiciclobutil]sulfonil}fenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 17**, 13 mg, 26,5 μmol), ácido 4-nitrobenzoico (5,00 mg, 31,8 μmol) y PPh_3 (27 mg, 106 μmol) en THF (2 mL) se le añadió DIAD (20,6 μl, 0,106 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2, DCM:MeOH = 10:1) para dar 4-nitrobenzoato de (*trans*)-3-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)bencenosulfonil]ciclobutilo. MS = 640,3 $[M+H]^+$.

Paso 2: 5-cloro-1'-[2-(4-{[(*trans*)-3-hidroxiciclobutil]sulfonil}fenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 215)



[1109] A una solución a 0 °C de 4-nitrobenzoato de (*trans*)-3-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)bencenosulfonil]ciclobutilo (10,0 mg, 15,6 μmol) en THF (2 mL) se le añadió una solución de $LiOH·H_2O$ (1,97 mg, 46,9 μmol) en H_2O (0,5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente

durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Waters Xbridge BEH C_{18}, 20–50% MeCN: 10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 5-cloro-1'-[2-(4-{[(*trans*)-3-hidroxiciclobutil]sulfonil}fenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indole-3,4'-piperidin]-2-ona **(Compuesto 215**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,50 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,51 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,25–7,22 (m, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,36–5,33 (m, 1H), 4,27–4,21 (m, 3H), 3,89–3,81 (m, 1H), 2,95–2,87 (m, 4H), 2,72–2,67 (m, 4H), 2,18–2,11 (m, 2H), 1,81–1,68 (m, 4H). MS = 491,1 $[M+H]^+$.

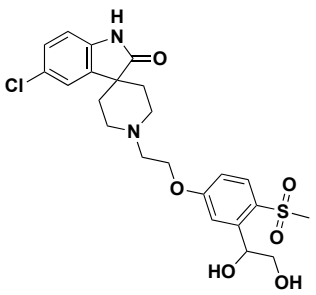
Ejemplo 31

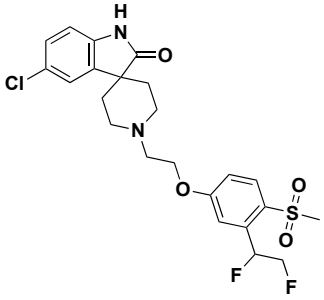
5-cloro-1'-{2-[3-(1,2-dihidroxietil)-4-metanosulfonilfenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 216)

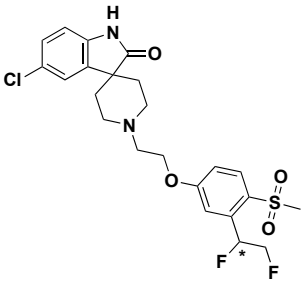
5-cloro-1'-{2-[3-(1,2-difluoroetil)-4-metanosulfonilfenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 217)

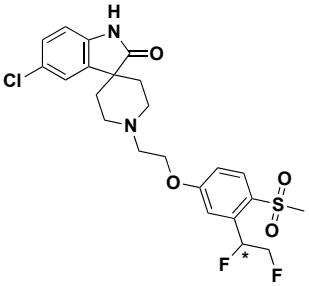
5-cloro-1'-(2-{3-[(1*S* o 1*R*)-1,2-difluoroetil]-4-metanosulfonilfenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 218) y

5-cloro-1'-(2-{3-[(1*R* o 1*S*)-1,2-difluoroetil]-4-metanosulfonilfenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 219)

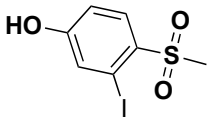






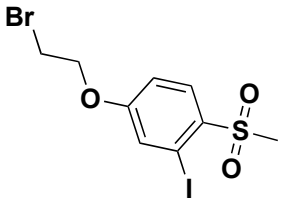


Paso 1: 3-yodo-4-metanosulfonilfenol



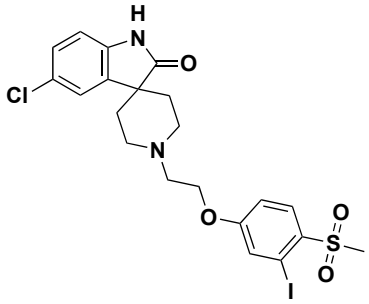
[1110] A una solución a –20°C de 2-yodo-1-metanosulfonil-4-metoxibenceno (2,00 g, 6,41 mmol) en DCM (30 mL) en una atmósfera de N_2 se le añadió gota a gota BBr_3 (1,85 mL, 19,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con H_2O (30 mL), y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar 3-yodo-4-metanosulfonilfenol, que se usó en el paso posterior sin purificación adicional. MS = 299,0 $[M+H]^+$.

Paso 2: 4-(2-bromoetoxi)-2-yodo-1-metanosulfonilbenceno



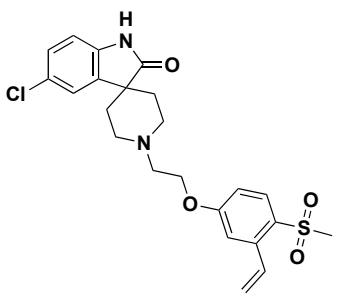
[1111] A una solución de 3-yodo-4-metanosulfonilfenol (1,90 g, 6,37 mmol) en DMF (5 mL) se le añadió 1,2-dibromoetano (7,21 mL, 95,6 mmol) y K_2CO_3 (2,20 g, 15,9 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 5 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 15 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 20 g, 0–35% EtOAc:éter de petróleo) para dar 4-(2-bromoetoxi)-2-yodo-1-metanosulfonilbenceno. MS = 404,9 / 406,9 $[M+H]^+$.

Paso 3: 5-cloro-1'-[2-(3-yodo-4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona



[1112] A una solución de 5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, 1,38 g, 5,04 mmol, sal de HCl) en MeCN (20 mL) se le añadió $NaHCO_3$ (705 mg, 8,39 mmol) y 4-(2-bromoetoxi)-2-yodo-1-metanosulfonilbenceno (1,70 g, 4,20 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se removieron los sólidos mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 20 g, 0–100% EtOAc:éter de petróleo) para dar 5-cloro-1'-[2-(3-yodo-4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona. MS = 561,1 $[M+H]^+$.

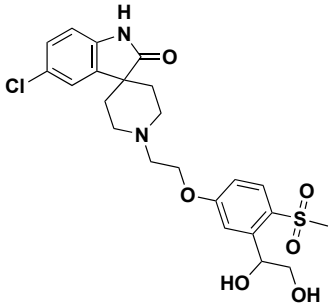
Paso 4: 5-cloro-1'-[2-(3-etenil-4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona



[1113] Una solución de viniltrifluoroborato de potasio (1,15 g, 8,56 mmol), 5-cloro-1'-[2-(3-yodo-4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (1,60 g, 2,85 mmol), K_2CO_3 (1,18 g,

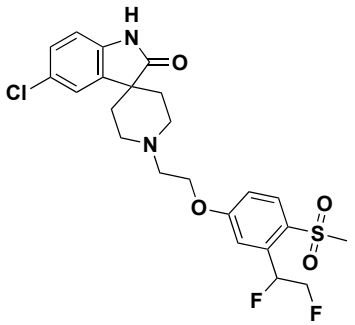
8,56 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (233 mg, 0,286 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) y H_2O (2 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 (3x). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h en atmósfera de N_2. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se removieron los sólidos mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 12 g, 0–100% EtOAc:éter de petróleo) para dar 5-cloro-1'-[2-(3-etenil-4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-one. MS = 461,2 $[M+H]^+$.

Paso 5: 5-cloro-1'-{2-[3-(1,2-dihidroxietil)-4-metanosulfonilfenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 216)



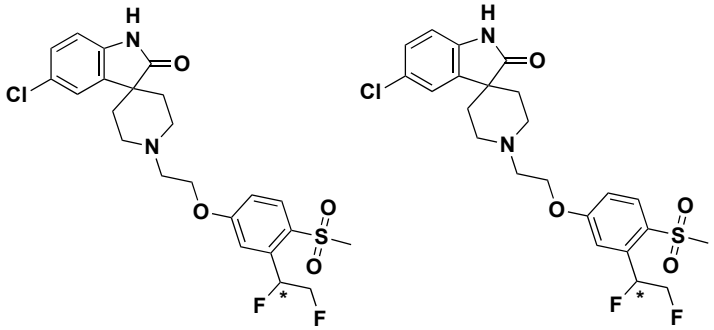
[1114] A una solución a 0 °C de 5-cloro-1'-[2-(3-etenil-4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (1,10 g, 2,39 mmol) en THF (8 mL) y H_2O (2 mL) se le añadió NMO (756 µl, 7,16 mmol) y $K_2OsO_4.2H_2O$ (87,9 mg, 0,238 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con H_2O (15 mL), y después se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 20 g, 0–100% EtOAc:éter de petróleo). El producto bruto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativo de fase inversa (columna Waters Xbridge BEH C_{18}, 15–45% MeCN: 10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 5-cloro-1'-{2-[3-(1,2-dihidroxietil)-4-metanosulfonilfenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 216**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,49 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,27–7,22 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,50 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 5,41–5,38 (m, 1H), 4,85 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,25–4,21 (m, 2H), 3,55–3,53 (m, 1H), 3,49–3,46 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,95–2,87 (m, 4H), 2,72–2,70 (m, 2H), 1,81–1,73 (m, 4H). MS = 495,1 $[M+H]^+$.

Paso 6: 5-cloro-1'-{2-[3-(1,2-difluoroetil)-4-metanosulfonilfenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 217)



[1115] A una solución a –30 °C de 5-cloro-1'-{2-[3-(1,2-dihidroxietil)-4-metanosulfonilfenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 216**, 300 mg, 0,606 mmol) en THF (5 mL) se le añadió DAST (400 µL, 3,03 mmol). La mezcla se dejó templar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 10 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con H_2O (10 mL) a 0°C, y después se extrajo con DCM (2 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativo de fase inversa (columna Waters Xbridge BEH C_{18}, 15–65% MeCN: 10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 5-cloro-1'-{2-[3-(1,2-difluoroetil)-4-metanosulfonilfenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 217**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,49 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,29–7,22 (m, 3H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,62–6,45 (m, 1H), 4,87–4,75 (m, 2H), 4,32–4,27 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,93–2,87 (m, 4H), 2,70–2,67 (m, 2H), 1,78–1,72 (m, 4H). MS = 499,1 $[M+H]^+$.

Paso 7: 5-cloro-1'-(2-{3-[(1*R* o 1*S*)-1,2-difluoroetil]-4-metanosulfonilfenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 218) y 5-cloro-1'-(2-{3-[(1*R* o 1*R*)-1,2-difluoroetil]-4-metanosulfonilfenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 219)

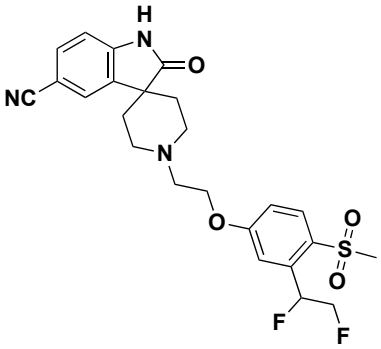
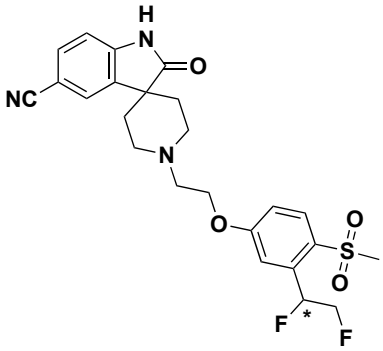
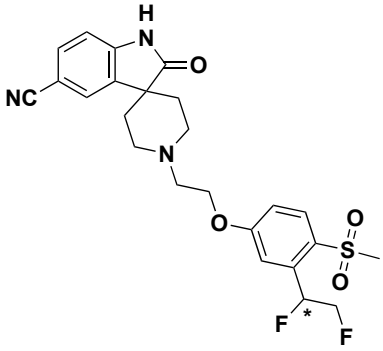


[1116] 5-cloro-1'-{2-[3-(1,2-difluoroetil)-4-metanosulfonilfenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 217**, 110 mg, 0,216 mmol) se separó mediante SFC quiral preparativa (Daicel Chiralcel OJ-3, 25% EtOH con NH_4OH al 0,1% en CO_2). 42% etanol con NH_4OH al 0,1% en CO_2). El segundo enantiómero de elución del compuesto del título, Compuesto **218**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,49 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,29–7,23 (m, 3H), 6,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,62–6,45 (m, 1H), 4,87–4,75 (m, 2H), 4,32–4,27 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,93–2,87 (m, 4H), 2,70–2,67 (m, 2H), 1,78–1,68 (m, 4H). MS = 499,1 $[M+H]^+$. El primer enantiómero de elución del compuesto del título, Compuesto **219**: ^{1}H NMR (400

MHz, DMSO-d_6): δ 10,49 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,29–7,22 (m, 3H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,62–6,50 (m, 1H), 4,87–4,75 (m, 2H), 4,31–4,27 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,93–2,87 (m, 4H), 2,70–2,67 (m, 2H), 1,78–1,72 (m, 4H). MS = 499,1 $[M+H]^+$.

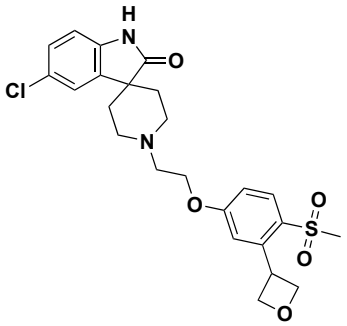
[1117] Los siguientes compuestos en la Tabla 33 se prepararon según procedimientos análogos a los descritos para los **Compuestos 217–219** usando los materiales de partida apropiados.

Tabla 33.

#	Estructura	Nombre	Masa exacta $[M+H]^+$	Intermediarios usados	Orden de elución	Columna quiral
220		1'-{2-[3-(1,2-difluoroetil)-4-metanosulfonilfenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 490,2 Encontrado 490,0	**B-9**	n/a	n/a
221		1'-(2-{3-[(1*S* o 1*R*)-1,2-difluoroetil]-4-metanosulfonilfenoxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 490,2 Encontrado	**B-9**	Segundo	Daicel chiralcel OD-3
222		1'-(2-{3-[(1*R* o 1*S*)-1,2-difluoroetil]-4-metanosulfonilfenoxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 490,2 Encontrado	**B-9**	Primero	Daicel Chiralcel OD-3

Ejemplo 32

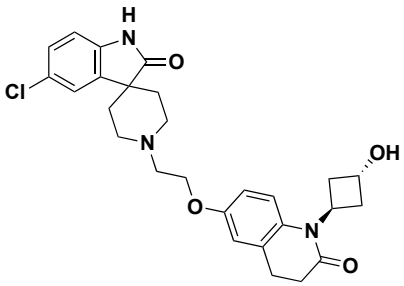
5-cloro-1'-{2-[4-metanosulfonil-3-(oxetan-3-il)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 223)



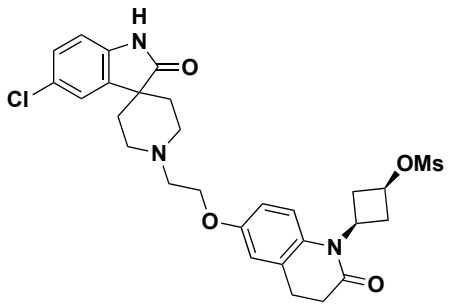
[1118] A una solución de 5-cloro-1'-[2-(3-yodo-4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Ejemplo 31:** Paso 3, 100 mg, 0,178 mmol) y 3-yodooxetano (328 mg, 1,78 mmol) en DME (3 mL) en atmósfera de N_2 se le añadió complejo de cloruro de níquel(II) etilenglicol dimetil éter (0,20 mg, 0,91 µmol), 4,4'-di-*terc*-butil-2,2'-dipiridilo (0,24 mg, 0,89 µmol), $(Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy))PF_6$ (2,0 mg, 1,8 µmol), bis(trimetilsilil)silil-trimetil-silano (55,0 µl, 0,178 mmol) y Na_2CO_3 (37,8 mg, 0,357 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en luces LED azules 35 W durante 15 h. Se removieron los sólidos mediante filtración, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex C_{18}, 20–50% MeCN: 10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 5-cloro-1'-{2-[4-metanosulfonil-3-(oxetan-3-il)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 223**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,49 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,51–7,47 (m, 2H), 7,24 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,93–4,92 (m, 3H), 4,72–4,69 (m, 2H), 4,32 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,95–2,89 (m, 4H), 2,74–2,70 (m, 2H), 1,82–1,70 (m, 4H). MS = 491,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 33

5-cloro-1'-[2-({2-oxo-1-[(*trans*)-3-hidroxiciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 224)

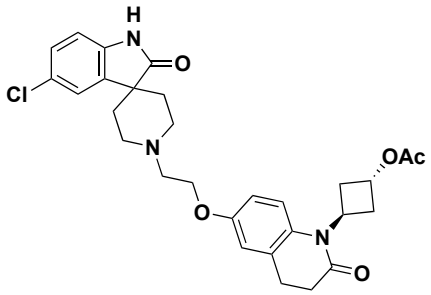


Paso 1: metanosulfonato de (*cis*)-3-[6-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-il]ciclobutilo



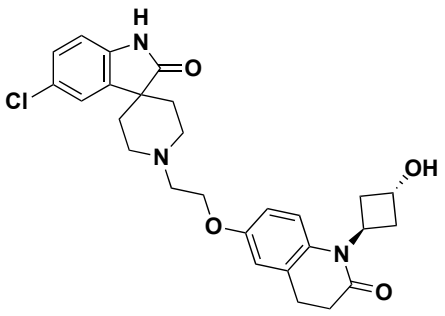
[1119] A una solución de 5-cloro-1'-[2-({2-oxo-1-[(*cis*)-3-hidroxiciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 114**, 50,0 mg, 0,101 mmol) en DCM (1 mL) se le añadió TEA (28,1 µl, 0,202 mmol). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota anhídrido metanosulfónico (26,3 mg, 0,151 mmol). La mezcla se dejó templar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con H_2O (8 mL), y después se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar metanosulfonato de (*cis*)-3-[6-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-il]ciclobutilo, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS = 574,2 $[M+H]^+$.

Paso 2: acetato de (*trans*)-3-[6-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-il]ciclobutilo



[1120] A una solución de metanosulfonato de (*cis*)-3-[6-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-il]ciclobutilo (40,0 mg, 69,9 µmol) en DMF (1 mL) se le añadió KOAc (68,4 mg, 0,697 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. Después de enfriar a 0°C, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (10 mL), los sólidos se removieron mediante filtración, y el filtrado se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar acetato de (*trans*)-3-[6-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-il]ciclobutilo, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS = 538,3 $[M+H]^+$.

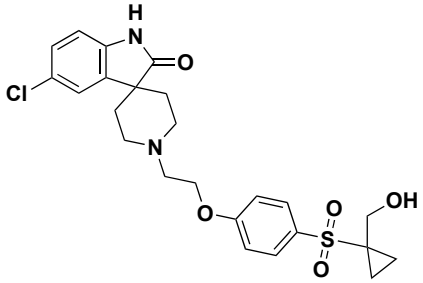
Paso 3: 5-cloro-1'-[2-({2-oxo-1-[(*trans*)-3-hidroxiciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 224)



[1121] A una solución de acetato de (*trans*)-3-[6-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-il]ciclobutilo (40,0 mg, 74,3 µmol) en MeOH (1 mL) se le añadió K_2CO_3 (20,6 mg, 0,149 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró para remover sólidos, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Waters Xbridge BEH C_{18}, 20–50% MeCN: NH_4HCO_3 10 mM en H_2O) para dar 5-cloro-1'-[2-({2 -oxo-1-[(*trans*)-3-hidroxiciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 224**). MS = 496,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 34

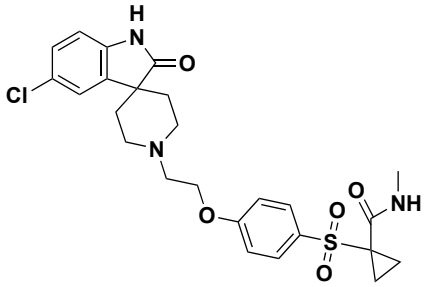
5-cloro-1'-[2-(4-{[1-(hidroximetil)ciclopropil]sulfonil}fenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 225)



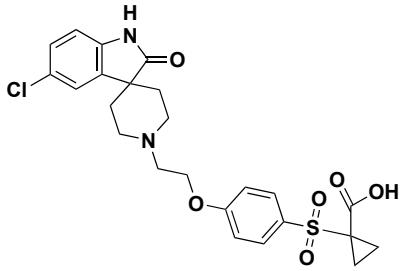
[1122] Una solución de 1-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)bencenosulfonil]ciclopropano-1-carboxilato de metilo (**Compuesto 91**, 180 mg, 0,347 mmol) en THF (3 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 (3x). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió $LiBH_4$ 2,0 M en THF (21,4 mL, 42,8 mmol). Después de agitar a 0°C durante 3 h, la mezcla se dejó templar hasta temperatura ambiente y se agitó durante otras 13 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con H_2O (5 mL), y después se ajustó a pH = 6 con HCl acuoso 4,0 M. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 6 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Waters Xbridge BEH C_{18}, 25–55% MeCN: 10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 5-cloro-1'-[2-(4-{[1-(hidroximetil)ciclopropil]sulfonil}fenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 225**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,48 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,85 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,25 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,61 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,93–2,87 (m, 4H), 2,72–2,70 (m, 2H), 1,78–1,72 (m, 4H), 1,30 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 1,01 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H). MS = 491,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 35

1-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)bencenosulfonil]-*N*-metilciclopropano-1-carboxamida (Compuesto 226)

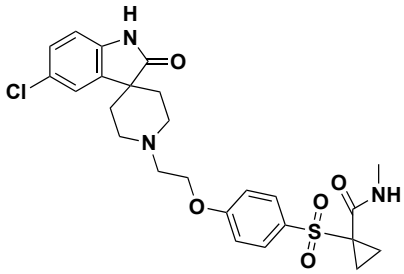


Paso 1: ácido 1-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)bencenosulfonil]ciclopropano-1-carboxílico



[1123] Una solución de 1-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)bencenosulfonil]ciclopropano-1-carboxilato de metilo (**Compuesto 91**, 1,30 g, 2,50 mmol) en MeOH (8 mL) y H_2O (8 mL) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (210 mg, 5,01 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se ajustó a pH = 4 con HCl acuoso 1,0 M. El sólido resultante se recogió mediante filtración y se secó al vacío para dar ácido 1-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)bencenosulfonil]ciclopropano-1-carboxílico, que se utilizó en el paso posterior sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 24/25 H): δ 10,55 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,51 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,26 (dd, *J* = 8,4, 3,0 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,28 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,13–3,10 (m, 4H), 2,93–2,90 (m, 2H), 1,86–1,84 (m, 4H), 1,70–1,68 (m, 2H), 1,51–1,49 (m, 2H). MS = 505,0 $[M+H]^+$.

Paso 2: 1-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)bencenosulfonil]-N-metilciclopropano-1-carboxamida (Compuesto 226)

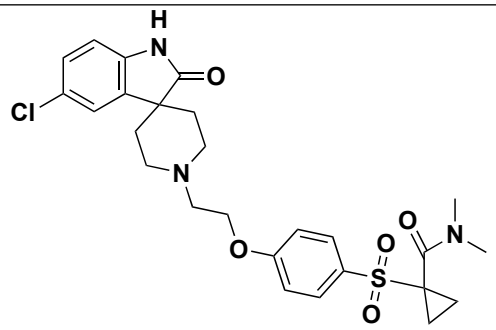
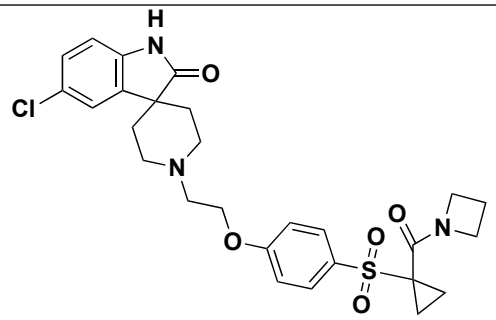


[1124] A una solución a 0 °C de ácido 1-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-

il}etoxi)bencenosulfonil]ciclopropano-1-carboxílico (120 mg, 0,238 mmol) en DCM (2 mL) se le añadió clorhidrato de metilamina (160 mg, 2,38 mmol), TEA (198 µl, 1,43 mmol), y luego T3P al 60 % en EtOAc (252 mg, 0,475 mmol). La mezcla se dejó templar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (8 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex C_{18}, 20–60% MeCN: 10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 1-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)bencenosulfonil]-N-metilciclopropano-1-carboxamida (**Compuesto 226**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,48 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,82–7,80 (m, 2H), 7,51 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,18–7,16 (m, 2H), 6,85 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,28 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,93–2,87 (m, 4H), 2,72–2,69 (m, 2H), 2,59 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 1,79–1,74 (m, 4H), 1,59–1,57 (m, 2H), 1,43–1,41 (m, 2H). MS = 518,1 $[M+H]^+$.

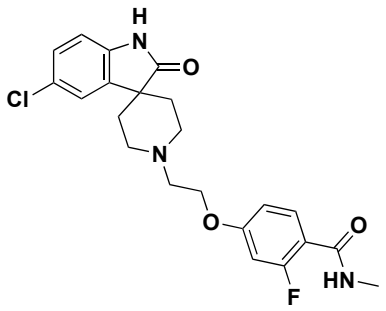
[1125] Los siguientes compuestos en la Tabla 34 se prepararon según procedimientos similares al paso 2 descrito para el **Compuesto 226** usando los materiales de partida apropiados.

Tabla 34.

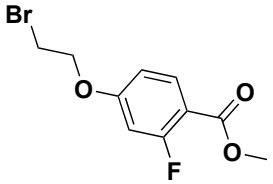
#	Estructura	Nombre	Masa exacta $[M+H]^+$
227		1-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)bencenosulfonil]-N,N-dimetilciclopropano-1-carboxamida	Calculado 532,2 Encontrado 532,1
228		1'-[2-(4-{[1-(azetidina-1-carbonil)ciclopropil]sulfonil}fenoxi)etil]-5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 544,2 Encontrado 544,0

Ejemplo 36

4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-fluoro-N-metilbenzamida (Compuesto 229)

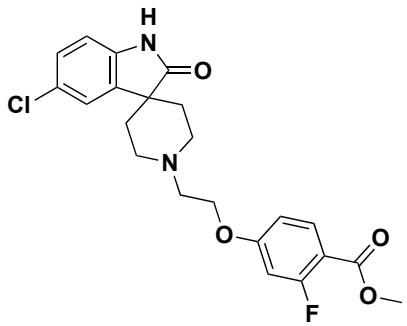


Paso 1: 4-(2-bromoetoxi)-2-fluorobenzoato de metilo



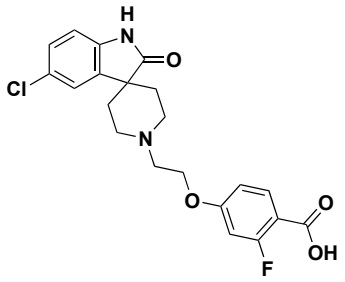
[1126] A una mezcla de 2-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo (3,00 g, 17,6 mmol) y 1,2-dibromoetano (6,65 mL, 88,2 mmol) en DMF (20 mL) se le añadió Cs_2CO_3 (11,5 g, 35,3 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 40 g, 0–100% EtOAc:éter de petróleo) para dar 4-(2-bromoetoxi)-2-fluorobenzoato de metilo. MS = 277,1 / 279,1 $[M+H]^+$.

Paso 2: 4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-fluorobenzoato de metilo



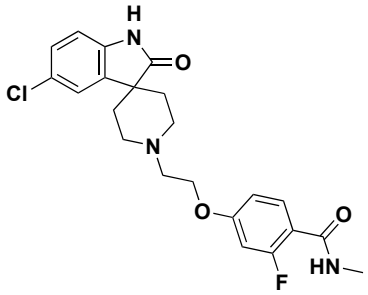
[1127] A una mezcla de 5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, 2,00 g, 7,32 mmol, sal de HCl) y 4-(2-bromoetoxi)-2-fluorobenzoato de metilo (2,23 g, 8,05 mmol) en MeCN (30 mL) se le añadió $NaHCO_3$ (923 mg, 11,0 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 20 g, 0–100% EtOAc:éter de petróleo) para dar 4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-fluorobenzoato de metilo. MS = 433,2 $[M+H]^+$.

Paso 3: ácido 4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-fluorobenzoico



[1128] A una solución de 4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-fluorobenzoato de metilo (1,90 g, 4,39 mmol) en THF (15 mL) y H_2O (5 mL) se añadió $LiOH \cdot H_2O$ (315 mg, 13,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se ajustó a pH = 4 con HCl acuoso 1,0 M. Los sólidos resultantes se recogieron mediante filtración y se secaron al vacío para dar ácido 4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-fluorobenzoico, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. MS = 419,1 $[M+H]^+$.

Paso 4: 4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-fluoro-N-metilbenzamida (Compuesto 229)

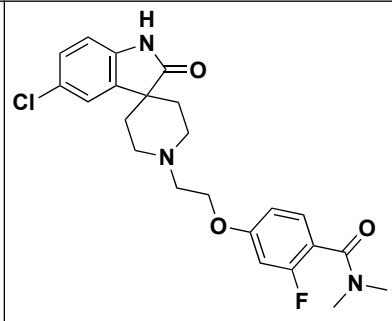
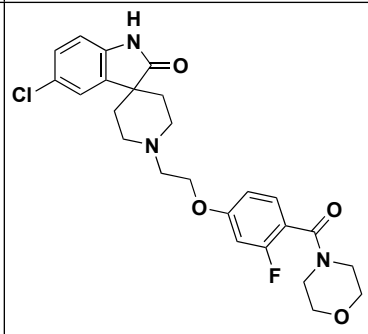
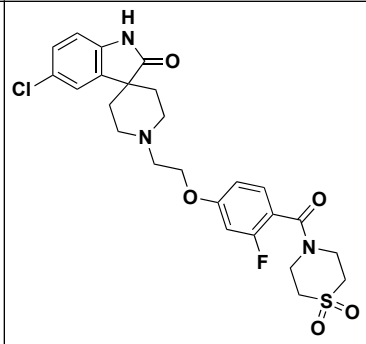
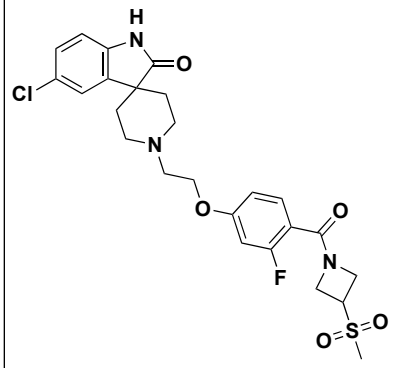


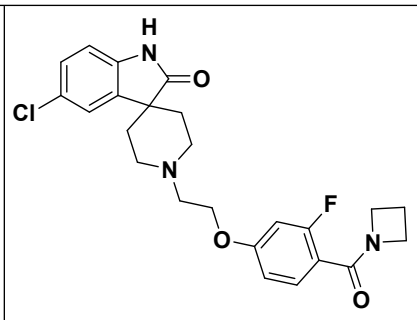
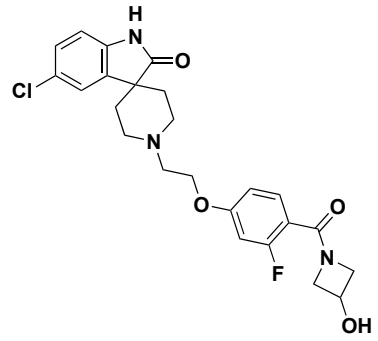
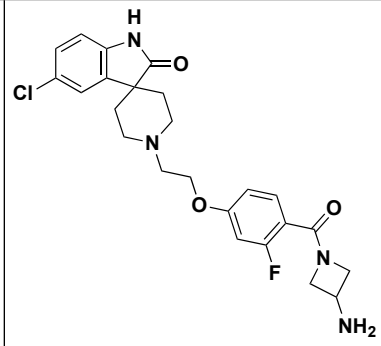
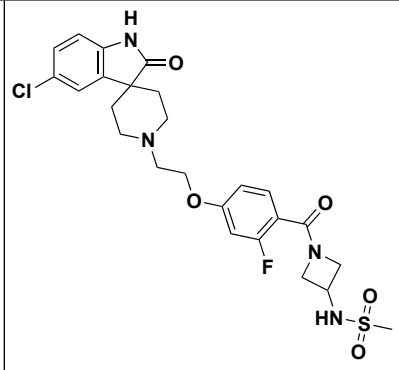
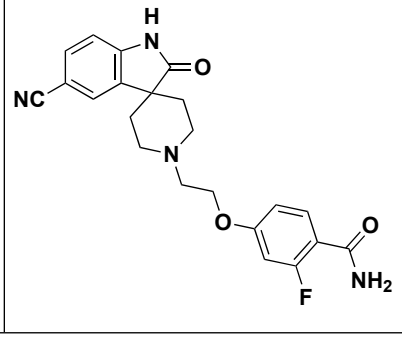
[1129] A una solución a 0 °C de ácido 4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihdroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-fluorobenzoico (150 mg, 0,358 mmol) en DCM (2 mL) se le añadió TEA (150 µl, 1,07 mmol), clorhidrato de metilamina (96,7 mg, 1,43 mmol), y luego T3P al 60 % en EtOAc (380 mg, 0,716 mmol) gota a gota. La mezcla se dejó templar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con H_2O (8 mL), y después se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Waters Xbridge BEH C_{18}, 15–55% MeCN: 10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar ácido 4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-fluorobenzoico (**Compuesto 229**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,48 (s, 1H), 7,99–7,98 (m, 1H), 7,65–7,63 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,23 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 6,91–6,83 (m, 3H), 4,20 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,87–2,84 (m, 2H), 2,75 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 2,70 (d, *J* = 4,0 Hz, 3H), 2,69–2,67 (m, 2H), 1,80–1,68 (m, 4H). MS = 432,1 $[M+H]^+$.

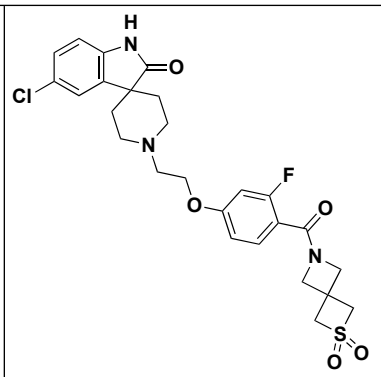
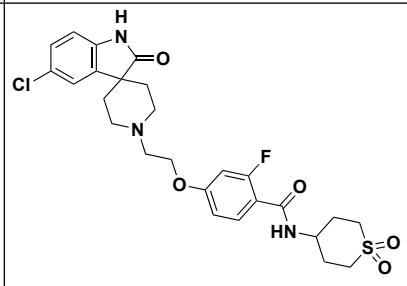
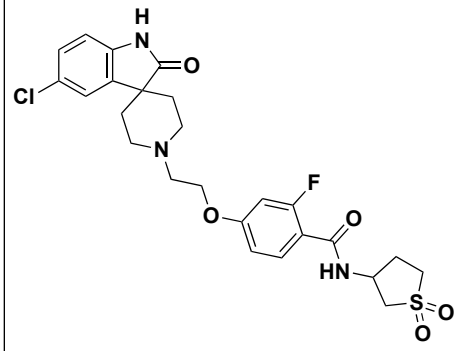
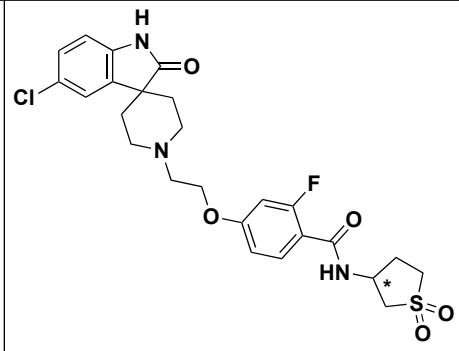
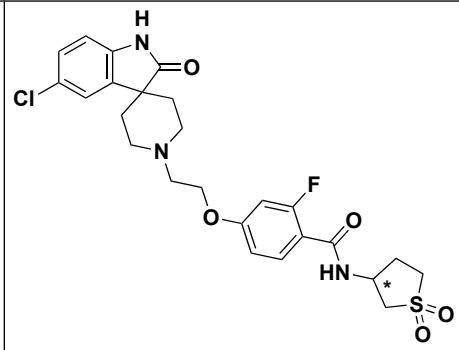
[1130] Los siguientes compuestos en la Tabla 35 se prepararon según procedimientos similares a los pasos 1–4 descritos para el **Compuesto 229** usando los materiales de partida apropiados. En los casos en los que al paso 1 le siguió la purificación quiral SFC para separar isómeros, se especifican las condiciones

de la columna quiral y el orden de elución.

Tabla 35.

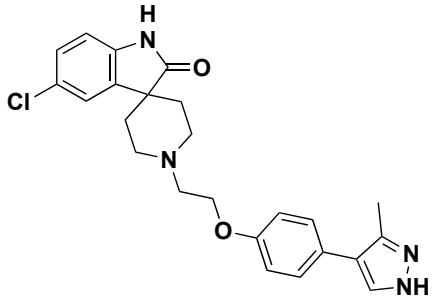
#	Estructura	Nombre	Masa exacta $[M+H]^+$	Orden de elución	Columna quiral
230		4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-fluoro-*N,N*-dimetilbenzamida	Calculado 446,2 Encontrado 446,1	n/a	n/a
231		5-cloro-1'-{2-[3-fluoro-4-(morfolin-4-carbonil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 488,2 Encontrado 488,2	n/a	n/a
232		4-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-fluorobenzoil]-1λ⁶-tiomorfolina-1,1-diona	Calculado 536,1 Encontrado 536,1	n/a	n/a
233		5-cloro-1'-{2-[3-fluoro-4-(3-metanosulfonilazetidina-1-carbonil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 536,1 Encontrado 536,1	n/a	n/a

234		1'-{2-[4-(azetidina-1-carbonil)-3-fluorofenoxi]etil}-5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 458,2 Encontrado 458,1	n/a	n/a
235		5-cloro-1'-{2-[3-fluoro-4-(3-hidroxiazetidina-1-carbonil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 474,2 Encontrado 474,1	n/a	n/a
236		1'-{2-[4-(3-aminoazetidina-1-carbonil)-3-fluorofenoxi]etil}-5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 473,2 Encontrado 473,1	n/a	n/a
237		*N*-{1-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-fluorobenzoil]azetidin-3-il}metanosulfonamida	Calculado 551,1 Encontrado 551,2	n/a	n/a
238		4-(2-{5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-fluorobenzamida	Calculado 409,2 Encontrado 409,2	n/a	n/a

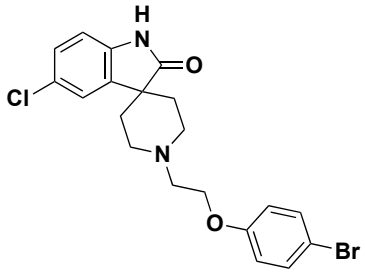
239		6-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-fluorobenzoil]-2λ⁶-tia-6-azaspiro[3.3]heptano-2,2-diona	Calculado 548,1 Encontrado 548,2	n/a	n/a
240		4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-N-(1,1-dioxo-1λ⁶-tian-4-il)-2-fluorobenzamida	Calculado 550,2 Encontrado 550,1	n/a	n/a
241		4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-N-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiolan-3-il)-2-fluorobenzamida	Calculado 536,1 Encontrado 536,2	n/a	n/a
242		4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-N-[(3*S*) o (3*R*)-1,1-dioxo-1λ⁶-tiolan-3-il]-2-fluorobenzamida	Calculado 536,1 Encontrado 536,2	Daicel Chiralpak OD-3	Primero
243		4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-N-[(3*R*) o (3*S*)-1,1-dioxo-1λ⁶-tiolan-3-il]-2-fluorobenzamida	Calculado 536,1 Encontrado 536,2	Daicel Chiralpak OD-3	Segundo

Ejemplo 37

5-cloro-1'-{2-[4-(5-metil-1H-pirazol-4-il)fenoi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 244)

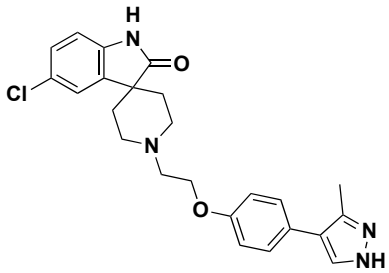


Paso 1: 1'-[2-(4-bromofenoxi)etil]-5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona



[1131] A una solución de 4-bromofenol (300 mg, 1,73 mmol) en acetona (5 mL) se le añadió K_2CO_3 (240 mg, 1,73 mmol), 5-cloro-1'-(2-cloroetil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-5**, 778 mg, 2,60 mmol) y NaI (13,0 mg, 86,7 µmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se removieron los sólidos mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 4 g, 0–100% EtOAc:éter de petróleo) para dar 1'-[2-(4-bromofenoxi)etil]-5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona. MS = 435,1 / 437,1 $[M+H]^+$.

Paso 2: 5-cloro-1'-{2-[4-(5-metil-1H-pirazol-4-il)fenoi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 244)

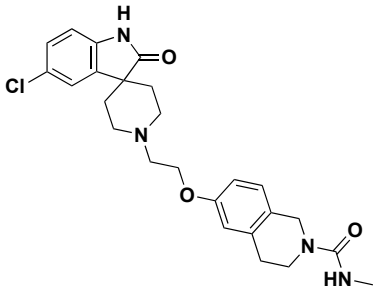


[1132] A una solución de 1'-[2-(4-bromofenoxi)etil]-5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (200 mg, 0,459 mmol) en *n*-butanol (4 mL) y H_2O (1 mL) se le añadió 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (287 mg, 1,38 mmol), KOAc (135 mg, 1,38 mmol) y bis(4-(di-*terc*-butilfosfanil)-*N,N*-dimetilanilina)dicloropaladio (6,50 mg, 9,18 µmol). La mezcla se desgasificó y se purgó con N_2 (3x), y se

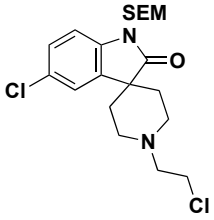
calentó mediante microondas durante 2 h a 120 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Waters Xbridge Prep OBD C_{18}, 20–50% MeCN: 10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 5-cloro-1'-{2-[4-(5-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 244**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,52 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 7,82–7,59 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,16–4,13 (m, 2H), 2,87–2,84 (m, 4H), 2,67–2,66 (m, 2H), 2,34–2,29 (m, 3H), 1,79–1,74 (m, 4H). MS = 437,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 38

6-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-*N*-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxamida (Compuesto 245)

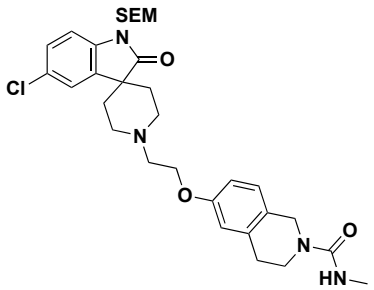


Paso 1: 5-cloro-1'-(2-cloroetil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona



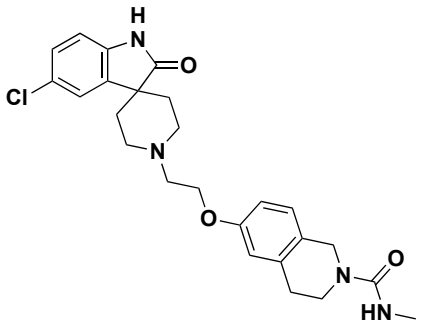
[1133] A una solución a 0 °C de 5-cloro-1'-(2-cloroetil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-5**, 400 mg, 1,34 mmol) en THF (3 mL) se le añadió NaH (160 mg, 60 % en peso en aceite mineral, 4,01 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego se añadió gota a gota SEM-Cl (355 µl, 2,01 mmol). La mezcla se dejó templar hasta temperatura ambiente y se agitó durante otras 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (10 mL), y después se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 12 g, 0–20% EtOAc:éter de petróleo) para dar 5-cloro-1'-(2-cloroetil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona. MS = 429,2 $[M+H]^+$.

Paso 2: 6-[2-(5-cloro-2-oxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)etoxi]-*N*-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxamida



[1134] A una solución de 6-hidroxi-*N*-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxamida (**Intermediario A-81**, 130 mg, 0,630 mmol) en acetona (4 mL) se le añadió K_2CO_3 (87,1 mg, 0,630 mmol), 5-cloro-1'-(2-cloroetil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (406 mg, 0,946 mmol) y NaI (4,72 mg, 31,5 µmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 16 h. Se removieron los sólidos mediante filtración, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 4 g, 0–100% EtOAc:éter de petróleo) para dar 6-[2-(5-cloro-2-oxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)etoxi]-*N*-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxamida. MS = 599,4 $[M+H]^+$.

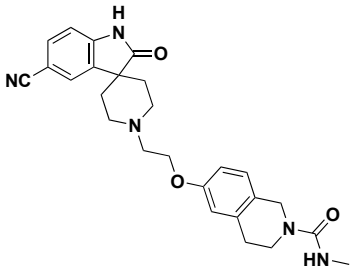
Paso 3: 6-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-*N*-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxamida (Compuesto 245)



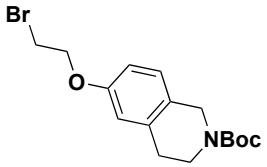
[1135] A una solución de 6-[2-(5-cloro-2-oxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)etoxi]-*N*-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxamida (230 mg, 0,384 mmol) en DCM (3 mL) se le añadió TFA (1,50 mL, 20,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (1,5 mL) y se añadió una solución de NH_4OH al 30 % en H_2O (1,50 mL). Después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex C_{18}, 15–45% MeCN: 10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 6-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-*N*-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxamida (**Compuesto 245**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,48 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,23 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,43 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,11–4,10 (m, 2H), 3,49 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,91–2,85 (m, 2H), 2,84–2,82 (m, 2H), 2,72–2,68 (m, 4H), 2,59 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 1,78–1,76 (m, 2H), 1,73–1,71 (m, 2H). MS = 469,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 39

6-(2-{5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-*N*-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxamida (Compuesto 246)

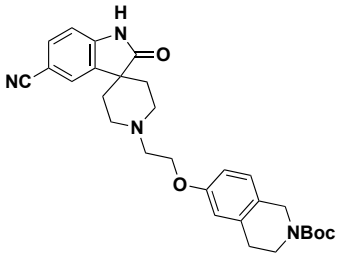


Paso 1: 6-(2-bromoetoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de *terc*-butilo



[1136] A una solución de 6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 2,01 mmol) en 1,2-dibromoetano (15 mL) se le añadió Cs_2CO_3 (1,96 g, 6,02 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Isco 12 g, 0–40% EtOAc:éter de petróleo) para dar 6-(2-bromoetoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de *terc*-butilo. MS = 302,1 $[M–C_4H_8+H]^+$.

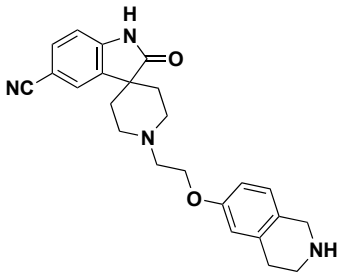
Paso 2: 6-(2-{5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de *terc*-butilo



[1137] Una mezcla de 6-(2-bromoetoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,281 mmol), 2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo (**Intermediario B-9**, 74,0 mg, 0,281 mmol, sal de HCl) y $NaHCO_3$ (47,0 mg, 0,561 mmol) en MeCN (5 mL) se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 6-(2-{5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de *terc*-butilo, que se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. MS = 448,1 $[M–C_4H_8+H]^+$.

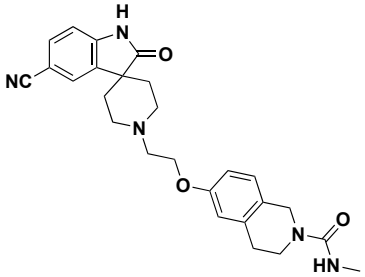
Paso 3: 2-oxo-1'-[2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-iloxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-

carbonitrilo



[1138] Una solución de 6-(2-{5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxilato de *terc*-butilo (120 mg, 0,239 mmol) en HCl 4,0 M en MeOH (3 mL, 12 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El residuo se concentró al vacío para proporcionar 2-oxo-1'-[2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-iloxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo, que se usó en el paso posterior sin purificación adicional. MS = 403,1 $[M+H]^+$.

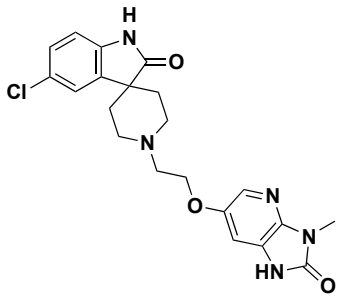
Paso 4: 6-(2-{5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-*N*-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxamida (Compuesto 246)



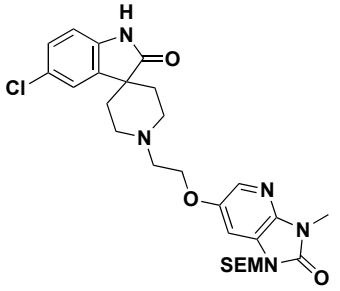
[1139] A una solución a 0 °C de 1'-{2-[(2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)oxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina]-5-carbonitrilo (140 mg, 0,348 mmol) en DCM (5 mL) se le añadió TEA (96,8 µl, 0,696 mmol) y cloruro de *N*-metilcarbamoílo (97,6 mg, 1,04 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, se inactivó con H_2O (1 mL), y después se extrajo con DCM (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex C_{18}, 15–45% MeCN: 10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 6-(2-{5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-*N*-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxamida (**Compuesto 246**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,87 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,03–6,98 (m, 2H), 6,79–6,77 (m, 2H), 6,45–6,44 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,10–4,08 (m, 2H), 3,49 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,74–2,72 (m, 4H), 2,70–2,65 (m, 4H), 2,59 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 1,78–1,76 (m, 4H). MS = 460,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 40

5-cloro-1'-[2-({3-metil-2-oxo-1H,2H,3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 247)

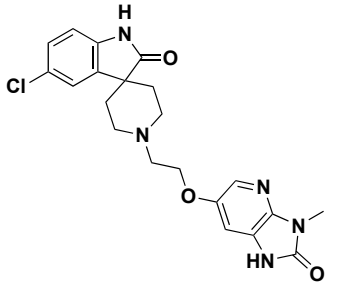


Paso 1: 5-cloro-1'-{2-[(3-metil-2-oxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H,2H,3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona



[1140] A una mezcla de 6-(2-bromoetoxi)-3-metil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H,2H,3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (**Intermediario A-74**, 150 mg, 0,373 mmol) y 5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, 112 mg, 0,410 mmol, sal de HCl) en MeCN (3 mL) se le añadió $NaHCO_3$ (47,0 mg, 0,559 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en H_2O (5 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 4 g, 0–100% EtOAc:éter de petróleo) para dar 5-cloro-1'-{2-[(3-metil-2-oxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H,2H,3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona. MS = 558,3 $[M+H]^+$.

Paso 2: 5-cloro-1'-[2-({3-metil-2-oxo-1H,2H,3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 247)

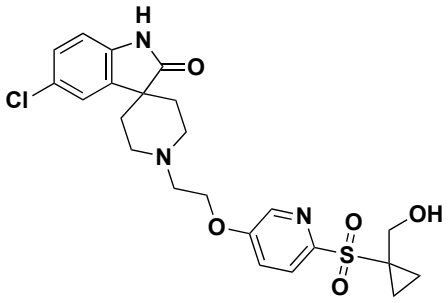


[1141] Una solución de 5-cloro-1'-{2-[(3-metil-2-oxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H,2H,3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (100 mg, 0,179 mmol) en DCM (2 mL) y TFA (0,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después se disolvió en MeOH (3 mL) y se añadió una solución de NH_4OH al 25 % en H_2O (1 mL). La mezcla se agitó

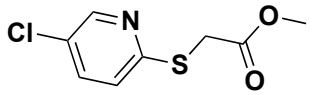
a temperatura ambiente durante 1 h, se diluyó con H_2O (5 mL), y después se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex C_{18}, 15–45% MeCN: 10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 5-cloro-1'-[2-({3-metil-2-oxo-1H,2H,3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 247**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,03 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,16 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,95–2,87 (m, 2H), 2,84 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,72–2,65 (m, 2H), 1,84–1,75 (m, 2H), 1,74–1,66 (m, 2H). MS = 428,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 41

5-cloro-1'-{2-[(6-{[1-(hidroximetil)ciclopropil]sulfonil}piridin-3-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 248)

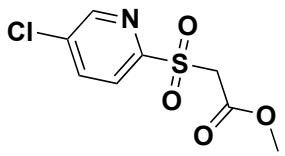


Paso 1: 2-[(5-cloropiridin-2-il)sulfanil]acetato de metilo



[1142] Una mezcla de 5-cloropiridina-2-tiol (3,00 g, 20,6 mmol), 2-bromoacetato de metilo (2,92 mL, 30,9 mmol) y K_2CO_3 (5,69 g, 41,2 mmol) en DMF (50 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 (3x). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (30 mL) y después se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 40 g, 0–5% EtOAc:éter de petróleo) para dar 2-[(5-cloropiridin-2-il)sulfanil]acetato de metilo. MS = 218,0 $[M+H]^+$.

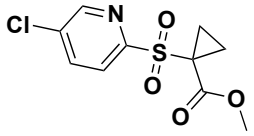
Paso 2: 2-[(5-cloropiridin-2-il)sulfonil]acetato de metilo



[1143] Una mezcla de 2-[(5-cloropiridin-2-il)sulfanil]acetato de metilo (5,70 g, 26,2 mmol), *m*-CPBA (10,6 g, 85 % de pureza, 52,4 mmol) en DCM (2 mL) se desgasificó y purgó con N_2 (3x). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó con Na_2SO_3 saturado (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron

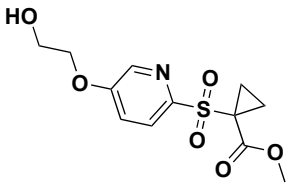
en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 40 g, 0–13% EtOAc:éter de petróleo) para dar 2-[(5-cloropiridin-2-il)sulfonil]acetato de metilo. MS = 250,0 $[M+H]^+$.

Paso 3: 1-[(5-cloropiridin-2-il)sulfonil]ciclopropano-1-carboxilato de metilo



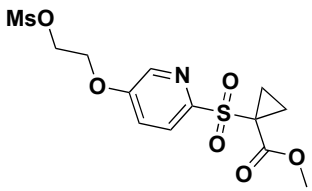
[1144] Una mezcla de 2-[(5-cloropiridin-2-il)sulfonil]acetato de metilo (5,00 g, 20,0 mmol), 1,2-dibromoetano (1,81 mL, 24,0 mmol) y K_2CO_3 (6,92 g, 50,1 mmol) en DMF (50 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 (3x). La mezcla se agitó a 60 °C durante 10 h en atmósfera de N_2. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 40 g, 0–60% EtOAc:éter de petróleo) para dar 1-[(5-cloropiridin-2-il)sulfonil]ciclopropano-1-carboxilato de metilo. MS = 276,0 $[M+H]^+$.

Paso 4: 1-{[5-(2-hidroxietoxi)piridin-2-il]sulfonil}ciclopropano-1-carboxilato de metilo



[1145] Una mezcla de 1-[(5-cloropiridin-2-il)sulfonil]ciclopropano-1-carboxilato de metilo (5,00 g, 18,1 mmol), etilenglicol (20,3 mL, 363 mmol), y Cs_2CO_3 (17,7 g, 54,4 mmol) en DMSO (2 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 (3x). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h en atmósfera de N_2. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió a la mezcla MeI (3,39 mL, 54,4 mmol), y la mezcla se agitó durante 12 h. La mezcla se inactivó con H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 40 g, 0–60% EtOAc:éter de petróleo) para dar 1-{[5-(2-hidroxietoxi)piridin-2-il]sulfonil}ciclopropano-1-carboxilato de metilo. MS = 302,2 $[M+H]^+$.

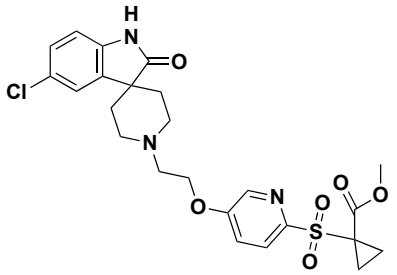
Paso 5: 1-({5-[2-(metanosulfoniloxi)etoxi]piridin-2-il}sulfonil)ciclopropano-1-carboxilato de metilo



[1146] A una mezcla a 0 °C de 1-{[5-(2-hidroxietoxi)piridin-2-il]sulfonil}ciclopropano-1-carboxilato de

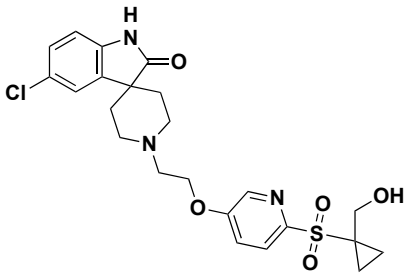
metilo (500 mg, 1,66 mmol) y TEA (0,693 mL, 4,98 mmol) en DCM (2 mL) se le añadió anhídrido metanosulfónico (578 mg, 3,32 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla se inactivó con H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 40 g, 0–60% EtOAc:éter de petróleo) para dar 1-({5-[2-(metanosulfoniloxi)etoxi]piridin-2-il}sulfonil)ciclopropano-1-carboxilato de metilo. MS =380,1 $[M+H]^+$.

Paso 6: 1-{[5-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)piridin-2-il]sulfonil}ciclopropano-1-carboxilato de metilo



[1147] Una mezcla de 1-({5-[2-(metanosulfoniloxi)etoxi]piridin-2-il}sulfonil)ciclopropano-1-carboxilato de metilo (700 mg, 1,84 mmol), 5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, 605 mg, 2,21 mmol, sal de HCl) y $NaHCO_3$ (310 mg, 3,69 mmol) en MeCN (10 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 (3x). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h en atmósfera de N_2. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con H_2O (50 mL) y después se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 12 g, 0–80% EtOAc:éter de petróleo) para dar 1-{[5-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)piridin-2-il]sulfonil}ciclopropano-1-carboxilato de metilo. MS = 520,2 $[M+H]^+$.

Paso 7: 5-cloro-1'-{2-[(6-{[1-(hidroximetil)ciclopropil]sulfonil}piridin-3-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 248)

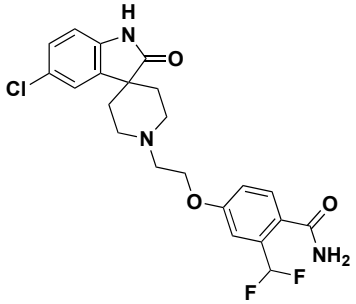


[1148] A una solución a 0 °C de 1-{[5-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)piridin-2-il]sulfonil}ciclopropano-1-carboxilato de metilo (100 mg, 0,192 mmol) en THF (2 mL) se le añadió $LiAlH_4$ (14,6 mg, 385 mmol). La mezcla de reacción se dejó templar hasta temperatura ambiente y se

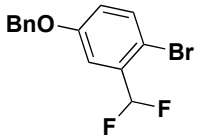
agitó durante 2 h en atmósfera de N_2. La mezcla se inactivó con H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Waters Xbridge BEH C_{18}, 25–55% MeCN: 10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 5-cloro-1'-{2-[(6-{[1-(hidroximetil)ciclopropil]sulfonil}piridin-3-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 248**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,48 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,24–7,22 (m, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,82 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 4,33 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 3,70 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 2,98 –2,85 (m, 4H), 2,79–2,68 (m, 2H), 1,83–1,67 (m, 4H), 1,39–1,30 (m, 2H), 1,09–1,02 (m, 2H). MS = 492,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 42

4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-(difluorometil)benzamida (Compuesto 249)

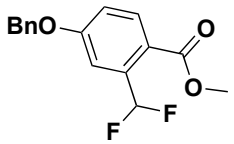


Paso 1: 4-(benciloxi)-1-bromo-2-(difluorometil)benceno



[1149] A una solución a 0 °C de 5-(benciloxi)-2-bromobenzaldehído (3,00 g, 10,3 mmol) en DCM (30 mL) se le añadió DAST (2,72 mL, 20,6 mmol). La mezcla se dejó templar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con solución $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 mL), se diluyó con H_2O (10 mL), y después se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 20 g, 0–20% EtOAc:éter de petróleo) para dar 4-(benciloxi)-1-bromo-2-(difluorometil)benceno.

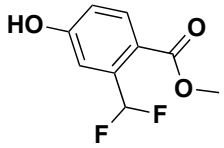
Paso 2: 4-(benciloxi)-2-(difluorometil)benzoato de metilo



[1150] Una mezcla de 4-(benciloxi)-1-bromo-2-(difluorometil)benceno (2,20 g, 7,03 mmol), $Pd(OAc)_2$ (315 mg, 1,41 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (1,56 g, 2,81 mmol) en MeOH (15 mL) y tolueno (15 mL) se

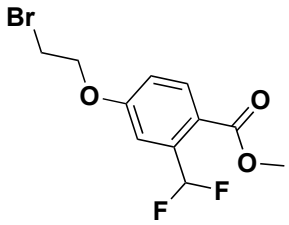
desgasificó y se purgó con N_2 (3x). La suspensión después se desgasificó al vacío y se purgó con CO. La mezcla se agitó en CO (50 psi) a 80 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se removieron los sólidos mediante filtración, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se tomó en H_2O (40 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 12 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Isco 20 g, 0–23% EtOAc:éter de petróleo) para dar 4-(benciloxi)-2-(difluorometil)benzoato de metilo. MS = 293,1 $[M+H]^+$.

Paso 3: 2-(difluorometil)-4-hidroxibenzoato de metilo



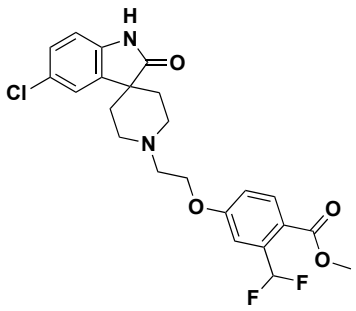
[1151] A una solución de 4-(benciloxi)-2-(difluorometil)benzoato de metilo (420 mg, 1,44 mmol) en MeOH (10 mL) en atmósfera de N_2 se le añadió Pd/C (100 mg, 10 % en peso, 0,0940 mmol) y $Pd(OH)_2/C$ (100 mg, 20% en peso, 0,140 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 h en atmósfera de H_2 (50 Psi) Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Isco 12 g, 0–30% EtOAc:éter de petróleo) para dar 2-(difluorometil)-4-hidroxibenzoato de metilo. MS = 203,1 $[M+H]^+$.

Paso 4: 4-(2-bromoetoxi)-2-(difluorometil)benzoato de metilo



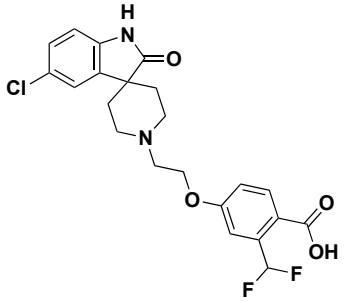
[1152] A una solución de 2-(difluorometil)-4-hidroxibenzoato de metilo (300 mg, 1,48 mmol) en 1,2-dibromoetano (5 mL) se le añadió Cs_2CO_3 (1,45 g, 4,45 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Isco 4 g, 0–50% EtOAc:éter de petróleo) para dar 4-(2-bromoetoxi)-2-(difluorometil)benzoato de metilo.

Paso 5: 4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-(difluorometil)benzoato de metilo



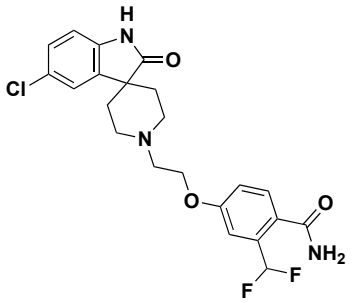
[1153] Una mezcla de 4-(2-bromoetoxi)-2-(difluorometil)benzoato de metilo (200 mg, 0,647 mmol), 5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, 177 mg, 0,647 mmol, sal de HCl) y $NaHCO_3$ (163 mg, 1,94 mmol) en MeCN (4 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 (3 veces). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h en atmósfera de N_2. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se removieron los sólidos mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Isco 12 g, 0–50% EtOAc:éter de petróleo) para dar 4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-(difluorometil)benzoato de metilo. MS = 465,1 $[M+H]^+$.

Paso 6: ácido 4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-(difluorometil)benzoico



[1154] A una solución de 4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-(difluorometil)benzoato de metilo (200 g, 430 mmol) en MeOH (4 mL) se le añadió una solución de $LiOH \cdot H_2O$ (144 mg, 3,44 mmol) en H_2O (4 mL). La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío para remover MeOH. El residuo se ajustó a pH = 2–3 con solución de HCl acuoso 1,0 M. Los sólidos resultantes se aislaron mediante filtración, y después se secó al vacío. El producto bruto se trituró con H_2O y después se secó de nuevo al vacío para dar ácido 4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-(difluorometil)benzoico, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. MS = 451,1 $[M+H]^+$.

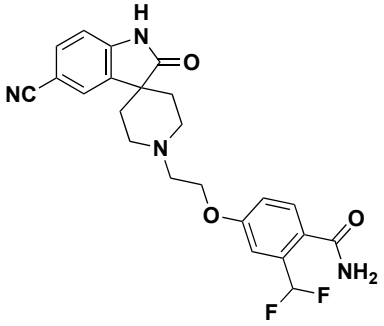
Paso 7: 4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-(difluorometil)benzamida (Compuesto 249)



[1155] A una solución a 0 °C de ácido 4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-(difluorometil)benzoico (200 mg, 0,444 mmol) en DMF (20 mL) se le añadió NH_4Cl (71,2 mg, 1,33 mmol), TEA (216 µl, 1,55 mmol), y luego HATU (202 mg, 0,532 mmol). La mezcla se dejó templar hasta temperatura ambiente, se agitó durante 12 h, y después se inactivó con H_2O (15 mL). Se removieron los sólidos mediante filtración, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Waters Xbridge Prep OBD C_{18}, 25–55% MeCN: 10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-(difluorometil)benzamida (**Compuesto 249**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,48 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,71–7,61 (m, 1H), 7,52–7,32 (m, 3H), 7,25–7,14 (m, 3H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,24 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,97–2,83 (m, 4H), 2,74–2,68 (m, 2H), 1,83–1,66 (m, 4H). MS = 450,1 $[M+H]^+$.

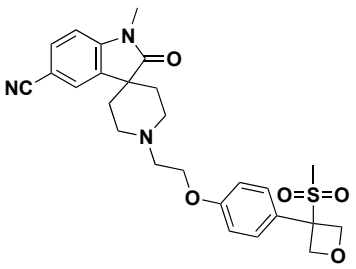
[1156] Los siguientes compuestos en la Tabla 36 se prepararon según procedimientos similares a los pasos 1–7 descritos para el **Compuesto 249** usando los materiales de partida apropiados.

Tabla 36.

#	Estructura	Nombre	Masa exacta $[M+H]^+$	Intermediario usado
250		4-(2-{5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-(difluorometil)benzamida	Calculado 441,2 Encontrado 441,1	**B-9**

Ejemplo 43

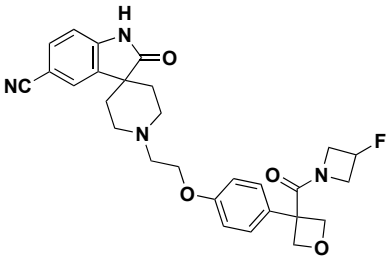
1'-{2-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]etil}-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo (Compuesto 251)



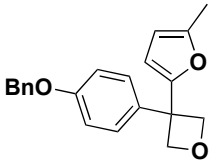
[1157] A una solución a 0 °C de 1'-{2-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]etil}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo (**Compuesto 109**, 78,0 mg, 0,162 mmol) en DMA (1 mL) se le añadió NaH (13,0 mg, 60 % en peso en aceite mineral, 0,324 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego se añadió gota a gota MeI (11,1 µL, 0,178 mmol). La mezcla se dejó templar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (10 mL) y después se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante $_{\text{HPLC preparativa de fase inversa}}$ (columna $_{\text{Phenomenex}}$ C_{18}, 20–50% MeCN: 10 mM NH_4HCO3 en H**2**O) para dar 1'-{2-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]etil}-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo (Compuesto 251). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,99 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,21 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 5,01 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,18 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H) 3,16 (s, 3H), 2,96–2,88 (m, 4H), 2,86 (s, 3H), 2,79–2,76 (m, 2H), 1,82–1,77 (m, 4H). MS = 496,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 44

1'-(2-{4-[3-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)oxetan-3-il]fenoxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo (Compuesto 252)



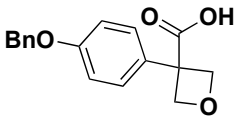
Paso 1: 2-{3-[4-(benciloxi)fenil]oxetan-3-il}-5-metilfurano



[1158] A una solución de 3-[4-(benciloxi)fenil]oxetan-3-ol (**Intermediario A-35**, 20,0 g, 78,0 mmol) en $CHCl_3$ (200 mL) se le añadió hexafluorofosfato de tetrabutilamonio (1,66 g, 4,29 mmol), [bis(trifluorometilsulfonil)amino]litio (2,46 g, 8,58 mmol), y 2-metilfurano (35,1 mL, 390 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h. Después de enfriar a 0°C, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (200 mL) y

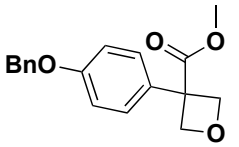
se extrajo con DCM (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 220 g, 0–15% EtOAc:éter de petróleo) para dar 2-{3-[4-(benciloxi)fenil]oxetan-3-il}-5-metilfurano. MS = 321,2 $[M+H]^+$.

Paso 2: ácido 3-[4-(benciloxi)fenil]oxetano-3-carboxílico



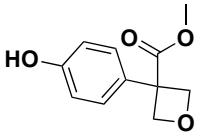
[1159] A una solución de 2-{3-[4-(benciloxi)fenil]oxetan-3-il}-5-metilfurano (11,0 g, 34,3 mmol) en heptano (200 mL), EtOAc (200 mL) y H_2O (400 mL) se le añadió $NaIO_4$ (51,4 g, 240 mmol) y $RuCl_3$ (178 mg, 0,858 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó con Na_2SO_3 saturado (200 mL). La mezcla se ajustó a pH = 8 con $NaHCO_3$ saturado y se lavó con EtOAc (3 x 400 mL). La capa acuosa se ajustó a pH = 2–3 con una solución de HCl acuoso 2,0 M y se extrajo con EtOAc (3 x 400 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar ácido 3-[4-(benciloxi)fenil]oxetan-3-carboxílico, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS = 283,0 $[M–H]^–$.

Paso 3: 3-[4-(benciloxi)fenil]oxetan-3-carboxilato de metilo



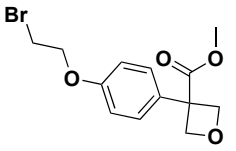
[1160] A una solución de ácido 3-[4-(benciloxi)fenil]oxetano-3-carboxílico (4,00 g, 14,1 mmol) en DMF (50 mL) se le añadió K_2CO_3 (2,92 g, 21,1 mmol) y MeI (4,38 mL, 70,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con H_2O (100 mL), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con H_2O para dar 3-[4-(benciloxi)fenil]oxetano-3-carboxilato de metilo, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. MS = 316,2 $[M+NH_4]^+$.

Paso 4: 3-(4-hidroxifenil)oxetan-3-carboxilato de metilo



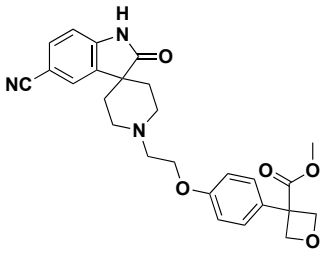
[1161] A una solución de 3-[4-(benciloxi)fenil]oxetan-3-carboxilato de metilo (4,00 g, 13,4 mmol) en EtOAc (100 mL) en una atmósfera de $_N2$ se le añadió Pd/C (5,00 g, 10 % en peso, 4,70 mmol). La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H_2 (3x). Después de agitar en una atmósfera de H_2 (15 psi) a temperatura ambiente durante 4 h, los sólidos se removieron mediante filtración a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío para dar 3-(4-hidroxifenil)oxetan-3-carboxilato de metilo, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS = 231,1 $[M+Na]^+$.

Paso 5: 3-[4-(2-bromoetoxi)fenil]oxetan-3-carboxilato de metilo



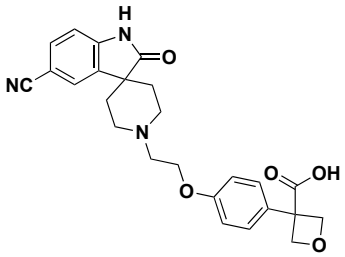
[1162] A una solución de 3-(4-hidroxifenil)oxetano-3-carboxilato de metilo (2,20 g, 10,6 mmol) en DMF (3 mL) se le añadió 1,2-dibromoetano (17,0 mL, 225 mmol) y Cs_2CO_3 (6,89 g, 21,1 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 6 h. Después de enfriar a 0°C, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (30 mL) y se extrajo con DCM (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 45 g, 0–40% EtOAc:éter de petróleo) para dar 3-[4-(2-bromoetoxi)fenil]oxetan-3-carboxilato de metilo. MS = 332,1 / 334,1 $[M+NH_4]^+$.

Paso 6: 3-[4-(2-{5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]oxetan-3-carboxilato de metilo



[1163] A una solución de 3-[4-(2-bromoetoxi)fenil]oxetano-3-carboxilato de metilo (2,50 g, 7,93 mmol) en MeCN (30 mL) se le añadió $NaHCO_3$ (2,00 g, 23,8 mmol) y 2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo (**Intermediario B-9**, 2,09 g, 7,93 mmol, sal de HCl). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y se lavó con MeCN (40 mL) y EtOAc (20 mL). El filtrado se concentró al vacío para dar 3-[4-(2-{5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]oxetan-3-carboxilato de metilo, que se usó en el paso posterior sin purificación adicional. MS = 462,2 $[M+H]^+$.

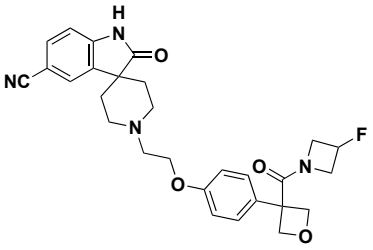
Paso 7: ácido 3-[4-(2-{5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]oxetan-3-carboxílico



[1164] A una solución de 3-[4-(2-{5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]oxetan-3-carboxilato de metilo (3,00 g, 6,50 mmol) en THF (30 mL) y H_2O (10 mL) se le añadió LiOH (467 mg, 19,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h y después se concentró al vacío para remover THF. El residuo se ajustó a pH = 2–3 con una solución de HCl acuoso 2 M. El

precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con H_2O (100 mL) para dar ácido 3-[4-(2-{5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]oxetan-3-carboxílico, que se usó en el paso posterior sin purificación adicional. MS = 448,3 $[M+H]^+$.

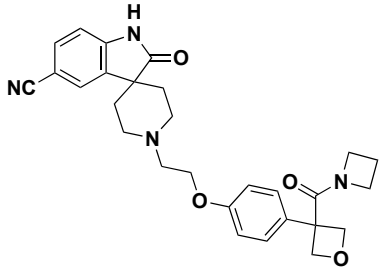
Paso 8: 1'-(2-{4-[3-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)oxetan-3-il]fenoxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo (Compuesto 252)

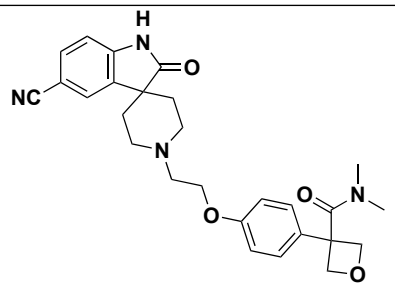
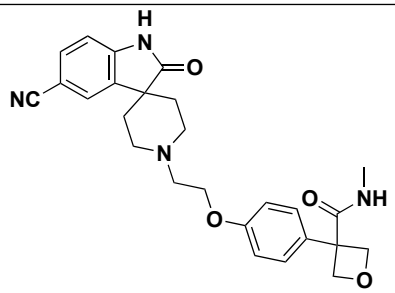


[1165] A una solución de ácido 3-[4-(2-{5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]oxetan-3-carboxílico (100 mg, 0,223 mmol) y clorhidrato de 3-fluoroazetidina (125 mg, 1,12 mmol) en DCM (2 mL) se le añadió TEA (249 µl, 1,79 mmol). Después de agitar durante 10 min, la reacción se enfrió a 0 °C y se añadió T3P (199 µl, 0,670 mmol). La mezcla se dejó templar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con DCM (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El sólido resultante se trituró con MeCN para dar 1'-(2-{4-[3-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)oxetan-3-il]fenoxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo (**Compuesto 252**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,86 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,35–5,22 (m, 1H), 5,10–5,06 (m, 2H), 4,72–4,67 (m, 2H), 4,31–4,22 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 4,00–3,92 (m, 2H), 3,66–3,64 (m, 1H), 2,93–2,87 (m, 4H), 2,78–2,72 (m, 2H), 1,78–1,75 (m, 4H). MS = 505,2 $[M+H]^+$.

[1166] Los siguientes compuestos en la Tabla 37 se prepararon según procedimientos similares a los descritos para el **Compuesto 252** usando los materiales de partida apropiados.

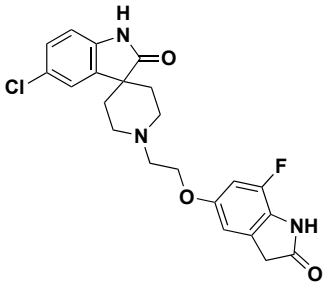
Tabla 37.

#	Estructura	Nombre	Masa exacta $[M+H]^+$
253		1'-(2-{4-[3-(azetidina-1-carbonil)oxetan-3-il]fenoxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 487,2 Encontrado 487,2

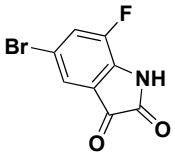
254		3-[4-(2-{5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]-N,N-dimetiloxetano-3-carboxamida	Calculado 475,2 Encontrado 475,3
255		3-[4-(2-{5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]-N-metiloxetano-3-carboxamida	Calculado 461,2 Encontrados 461,3

Ejemplo 45

5-cloro-1'-{2-[(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4 '-piperidin]-2-ona (Compuesto 256)

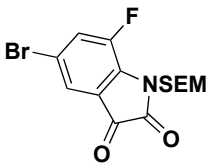


Paso 1: 5-bromo-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-2,3-diona



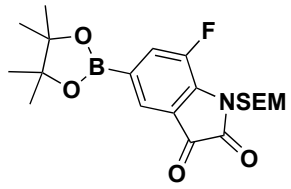
[1167] Una mezcla de 7-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-2,3-diona (5,00 g, 30,3 mmol) y NBS (7,01 g, 39,4 mmol) en DMF (35 mL) se agitó a 80 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en H_2O (150 mL) y se filtró para recoger el sólido. Los residuos de filtración se lavaron con H_2O (3 x 50 mL). El producto bruto se trituró con MTBE y se secó al vacío para dar 5-bromo-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-2,3-diona, que se usó en el paso posterior sin purificación adicional. MS = 243,9 / 245,9 $[M+H]^+$.

Paso 2: 5-bromo-7-fluoro-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1H-indol-2,3-diona



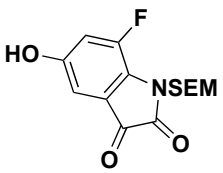
[1168] A una solución a 0 °C de 5-bromo-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-2,3-diona (5,00 g, 20,5 mmol) en DMA (50 mL) en una atmósfera de N_2 se le añadió NaH. (983 mg, 60 % en peso en aceite mineral, 24,6 mmol). La mezcla se dejó templar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Después de enfriar a 0°C, se añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (4,71 mL, 26,6 mmol). La mezcla se templó a temperatura ambiente y se agitó durante otras 2 h. La mezcla se inactivó con solución de NH_4Cl acuoso saturado (200 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 70 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 80 g, 0–15% EtOAc:éter de petróleo) para dar 5-bromo-7-fluoro-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1H-indol-2,3-diona. MS = 391,1 / 393,1 $[M+NH_4]^+$.

Paso 3: 7-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1H-indol-2,3-diona



[1169] Una mezcla de 5-bromo-7-fluoro-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1H-indol-2,3-diona (7,00 g, 18,7 mmol), bis(pinacolato)diboro (5,70 g, 22,4 mmol), KOAc (4,59 g, 46,8 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (1,22 g, 1,50 mmol) en 1,4-dioxane (70 mL) se agitó a 95 °C durante 16 h en atmósfera de N_2. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en H_2O (200 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 120 g, 0–8% EtOAc:éter de petróleo) para dar 7-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1H-indol-2,3-diona. MS = 439,3 $[M+NH_4]^+$.

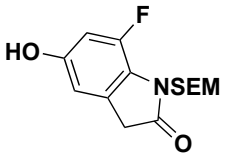
Paso 4: 7-fluoro-5-hidroxi-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1H-indol-2,3-diona



[1170] A una mezcla a 0 °C de 7-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1H-indol-2,3-diona (7,80 g, 18,5 mmol) en acetona (70 mL) y H_2O (70 mL) se le añadió Oxone (17,1 g, 27,8 mmol) en porciones. La mezcla se dejó templar hasta temperatura ambiente

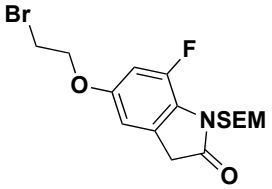
y se agitó durante 1 h. La mezcla se vertió en solución de Na_2SO_3 saturado (200 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 80 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 80 g, 0–25% EtOAc:éter de petróleo) para dar 7-fluoro-5-hidroxi-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1H-indol-2,3-diona.

Paso 5: 7-fluoro-5-hidroxi-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona



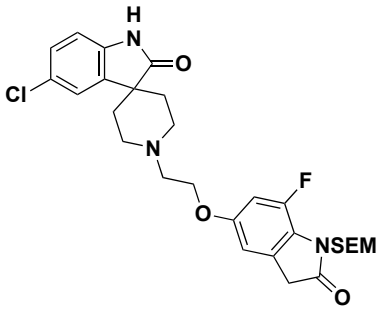
[1171] A una solución de 7-fluoro-5-hidroxi-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1H-indol-2,3-diona (4,30 g, 13,8 mmol) en DMSO (43 mL) se le añadió N_2H_4• H_2O (11,8 mL, 207 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C durante 3 h. La mezcla se diluyó con H_2O (150 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 80 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 40 g, 0–20% EtOAc:éter de petróleo) para dar 7-fluoro-5-hidroxi-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona. MS = 296,1 $[M–H]^-$.

Paso 6: 5-(2-bromoetoxi)-7-fluoro-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona



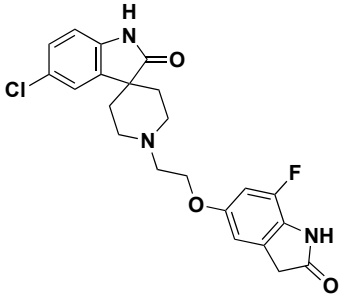
[1172] A una mezcla a 0 °C de 7-fluoro-5-hidroxi-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona (500 mg, 1,68 mmol), 2-bromoetanol (477 µl, 6,73 mmol) y PPh_3 (882 mg, 3,36 mmol) en THF (10 mL) se le añadió DIAD (654 µL, 3,36 mmol). La mezcla se dejó templar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (25 mL) y H_2O (10 mL). La capa orgánica se separó, y se lavó con salmuera (40 mL), se secó en Na_2SO_4, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 20 g, 0–10% EtOAc:éter de petróleo) para dar 5-(2-bromoetoxi)-7-fluoro-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona.

Paso 7: 5-cloro-1'-{2-[(7-fluoro-2-oxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona



[1173] Una mezcla de 5-(2-bromoetoxi)-7-fluoro-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona (170 mg, 0,420 mmol), 5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, 79,6 mg, 0,291 mmol) y $NaHCO_3$ (106 mg, 1,26 mmol) en MeCN (2 mL) se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (25 mL) y H_2O (10 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (20 mL), se secó en Na_2SO_4, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 12 g, 0–100% EtOAc:éter de petróleo) para dar 5-cloro-1'-{2-[(7-fluoro-2-oxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona. MS = 560,2 $[M+H]^+$.

Paso 8: 5-cloro-1'-{2-[(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4 '-piperidin]-2-ona (Compuesto 256)

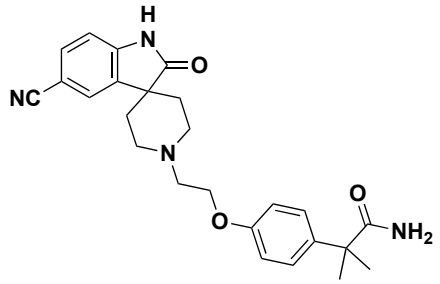


[1174] Una solución de 5-cloro-1'-{2-[(7-fluoro-2-oxo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (80,0 mg, 0,143 mmol) en 4,0 M HCl en 1,4-dioxano (2,0 mL, 8,0 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío, y después se añadió $NH_3 \bullet H_2O$ (0,5 mL) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y luego se diluyó con H_2O (5 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex C_{18}, 20–50% MeCN: 10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 5-cloro-1'-{2-[(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 256**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,67 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,82–6,80 (m, 2H), 4,11 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,93–2,86 (m, 2H), 2,85–2,82 (m, 2H), 2,73–2,70 (m, 2H), 1,81–1,73 (m, 4H). MS = 430,2 $[M+H]^+$.

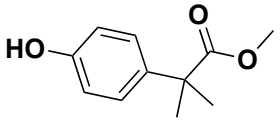
Ejemplo 46

2-[4-(2-{5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]-2-metilpropanamida

(Compuesto 257)

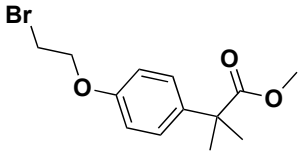


Paso 1: 2-(4-hidroxifenil)-2-metilpropanoato de metilo



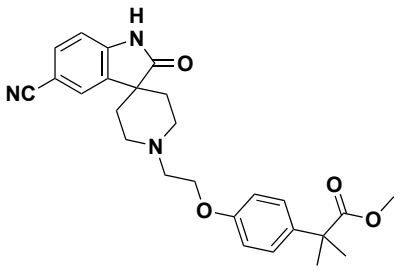
[1175] A una solución a 0 °C de ácido 2-(4-hidroxifenil)-2-metilpropanoico (900 mg, 4,99 mmol) en MeOH (18 mL) se le añadió $SOCl_2$ (471 µl, 6,49 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con H_2O (30 mL), se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar 2-(4-hidroxifenil)-2-metilpropanoato de metilo, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. MS = 193,1 $[M–H]^-$.

Paso 2: 2-[4-(2-bromoetoxi)fenil]-2-metilpropanoato de metilo



[1176] A una solución de 2-(4-hidroxifenil)-2-metilpropanoato de metilo (820 mg, 4,22 mmol) y 1,2-dibromoetano (12,7 mL, 169 mmol) en MeCN (16 mL) se le añadió K_2CO_3 (2,92 g, 21,1 mmol). Después de agitar a 80°C durante 16 h, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con H_2O (30 mL), se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 40 g, 0–20% EtOAc:éter de petróleo) para dar 2-[4-(2-bromoetoxi)fenil]-2-metilpropanoato de metilo. MS = 301,0 $[M+H]^+$.

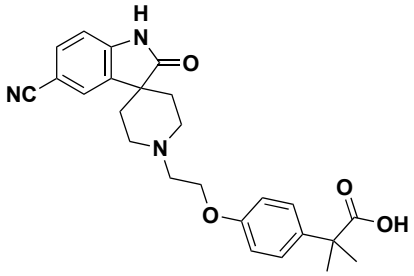
Paso 3: 2-[4-(2-{5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]-2-metilpropanoato de metilo



[1177] A una solución de 2-[4-(2-bromoetoxi)fenil]-2-metilpropanoato de metilo (300 mg, 0,996 mmol) y 2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo (**Intermediario B-9**, 272 mg, 1,03 mmol, sal de

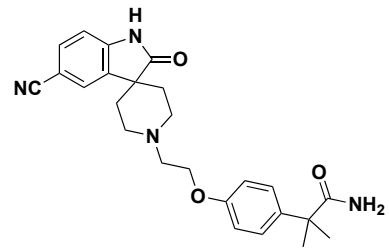
HCl) en MeCN (3 mL) se le añadió $NaHCO_3$ (251 mg, 2,99 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el residuo se diluyó con H_2O (50 mL), se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 12 g, 0–75% EtOAc:éter de petróleo) para dar 2-[4-(2-{5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]-2-metilpropanoato de metilo. MS = 448,2 $[M+H]^+$.

Paso 4: ácido 2-[4-(2-{5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]-2-metilpropanoico



[1178] A una solución de 2-[4-(2-{5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]-2-metilpropanoato de metilo (120 mg, 0,268 mmol) en THF (2 mL) se le añadió una solución de NaOH (26,8 mg, 0,670 mmol) en H_2O (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (5 mL) y después se ajustó a pH = 3–4 con solución de HCl acuoso 4,0 M. El residuo se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL) y se lavó con salmuera (10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar ácido 2-[4-(2-{5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]-2-metilpropanoico, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS = 434,2 $[M+H]^+$.

Paso 5: 2-[4-(2-{5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]-2-metilpropanamida (Compuesto 257)

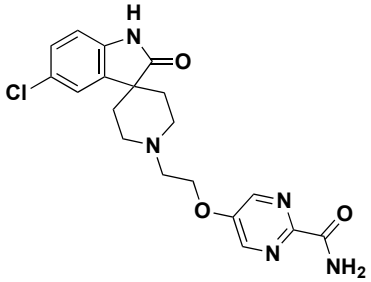


[1179] A una solución de ácido 2-[4-(2-{5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]-2-metilpropanoico (80,0 mg, 0,186 mmol) y NH_4Cl (11,9 mg, 0,221 mmol) en THF (0,5 mL) se le añadió DIEA (77,2 µl, 0,443 mmol) y HATU (84,2 mg, 0,221 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (5 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna

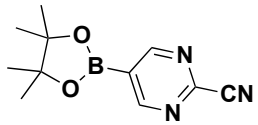
Waters Xbridge Prep OBD C_{18}, 20–50% MeCN: 10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 2-[4-(2-{5-ciano-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)fenil]-2-metilpropanamida (**Compuesto 257**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,83 (br s, *J* = 1,2 Hz, 1H) 7,93 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H) 7,65 (dd, *J* = 8,0, 1,5 Hz, 1H) 7,19–7,25 (m, 2H) 6,96 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H) 6,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,78 (br d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,09 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,90–2,82 (m, 4H), 2,73–2,71 (m, 2H), 1,84–1,66 (m, 4H), 1,38 (s, 6H). MS = 433,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 47

5-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)pirimidin-2-carboxamida (Compuesto 258)

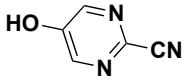


Paso 1: 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-carbonitrilo



[1180] A una mezcla de 5-bromopirimidina-2-carbonitrilo (1,00 g, 5,43 mmol) y bis(pinacolato)diboro (1,56 g, 6,52 mmol) en dioxano (10 mL) en una atmósfera de N_2 se le añadió KOAc (1,07 g, 10,9 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (199 mg, 0,272 mmol). La mezcla se desgasificó y se purgó con N_2 (3x), y después se agitó a 80°C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 12 g, 0–35% EtOAc:éter de petróleo) para dar 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-carbonitrilo. MS = 232,2 $[M+H]^+$.

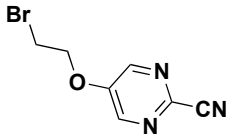
Paso 2: 5-hidroxipirimidina-2-carbonitrilo



[1181] A una solución a 0 °C de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-carbonitrilo (15,0 g, 64,9 mmol) en acetona (100 mL) y H_2O (100 mL) se le añadió Oxone (47,9 g, 77,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se inactivó con Na_2SO_3 saturado (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 100 g, 0–65% EtOAc:éter de petróleo) para dar 5-hidroxipirimidin-

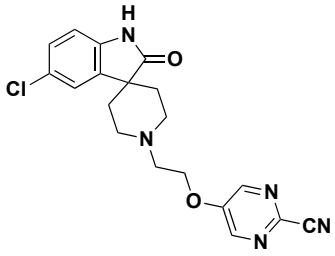
2-carbonitrilo. MS = 122,0 $[M+H]^+$.

Paso 3: 5-(2-bromoetoxi)pirimidin-2-carbonitrilo



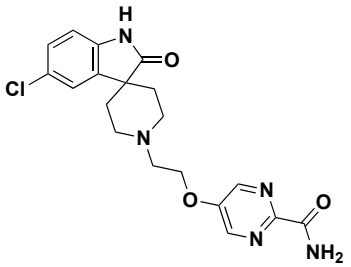
[1182] A una mezcla de 5-hidroxipirimidin-2-carbonitrilo (300 mg, 2,48 mmol) y 1,2-dibromoetano (7,48 mL, 99,1 mmol) en MeCN (6 mL) se le añadió K_2CO_3 (1,03 g, 7,43 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío para eliminar MeCN. El residuo se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 4 g, 0–60% EtOAc:éter de petróleo) para dar 5-(2-bromoetoxi)pirimidin-2-carbonitrilo. MS = 228,1 / 230,1 $[M+H]^+$.

Paso 4: 5-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)pirimidin-2-carbonitrilo



[1183] A una mezcla de 5-(2-bromoetoxi)pirimidin-2-carbonitrilo (165 mg, 0,724 mmol) y 5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, 206 mg, 0,868 mmol) en MeCN (2 mL) se le añadió $NaHCO_3$ (122 mg, 1,45 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío para eliminar MeCN. El residuo se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar 5-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)pirimidin-2-carbonitrilo, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS = 384,2 $[M+H]^+$.

Paso 5: 5-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)pirimidin-2-carboxamida (Compuesto 258)



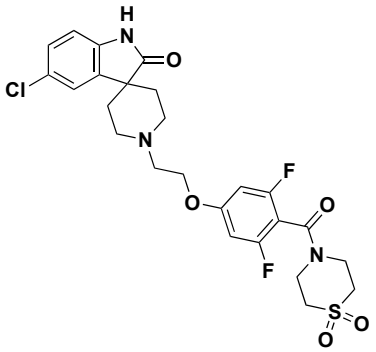
[1184] A una mezcla a 0 °C de 5-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)pirimidin-2-carbonitrilo (160 mg, 0,417 mmol) y K_2CO_3 (115 mg, 0,834 mmol) en DMSO (2 mL) se le

añadió H_2O_2 en H_2O (120 µl, 30% en peso, 1,25 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con solución de Na_2SO_3 acuoso saturado (5 mL), se diluyó con H_2O (5 mL), y después se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Waters Xbridge Prep OBD C_{18}, 15–40% MeCN: 10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 5-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)pirimidin-2-carboxamida (**Compuesto 258**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,50 (s, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 10,40, 6,00 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,40 Hz, 1H), 4,41 (t, *J* = 5,60 Hz, 2H), 2,99–2,88 (m, 4H), 2,76–2,70 (m, 2H), 1,84–1,68 (m, 4H). MS = 402,2 $[M+H]^+$.

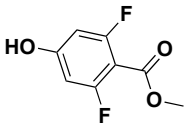
Ejemplo 48

4-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2,6-difluorobenzoil]-1λ⁶-tiomorfolina-1,1-diona

(Compuesto 259)

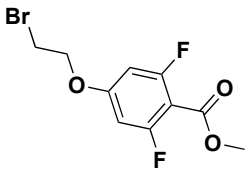


Paso 1: 2,6-difluoro-4-hidroxibenzoato de metilo



[1185] A una solución a 0 °C de ácido 2,6-difluoro-4-hidroxibenzoico (4,50 g, 25,9 mmol) en MeOH (45 mL) y MTBE (45 mL) se le añadió diazometil(trimetil)silano 2,0 M en DCM (14,2 mL, 28,4 mmol) gota a gota. La mezcla se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar 2,6-difluoro-4-hidroxibenzoato de metilo, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS = 187,1 $[M–H]^+$.

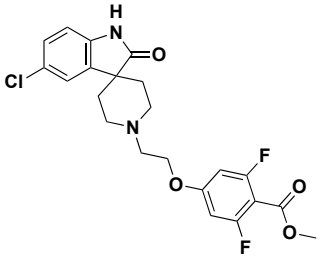
Paso 2: 4-(2-bromoetoxi)-2,6-difluorobenzoato de metilo



[1186] A una solución de 2,6-difluoro-4-hidroxibenzoato de metilo (4,38 g, 23,3 mmol) en MeCN (15 mL)

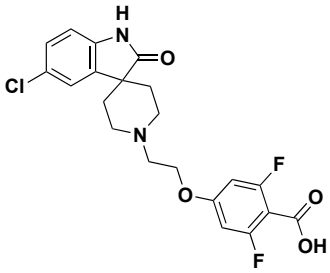
se le añadió K_2CO_3 (16,1 g, 116 mmol) y 1,2-dibromoetano (70,3 mL, 931 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, los sólidos se removieron mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 4-(2-bromoetoxi)-2,6-difluorobenzoato de metilo, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS = 295,2 / 296,8 $[M+H]^+$.

Paso 3: 4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2,6-difluorobenzoato de metilo



[1187] A una solución de 4-(2-bromoetoxi)-2,6-difluorobenzoato de metilo (3,00 g, 10,2 mmol) en MeCN (60 mL) se le añadió $NaHCO_3$ (2,56 g, 30,5 mmol) y 5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, 2,41 g, 8,82 mmol, sal de HCl). La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se removieron los sólidos mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. El filtrado se diluyó con H_2O y luego se extrajo con una solución 10:1 de DCM:MeOH (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex Luna C_{18}, 20–50% MeCN: 10 mM TFA en H_2O) para dar 4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2,6-difluorobenzoato de metilo MS = 451,1 $[M+H]^+$.

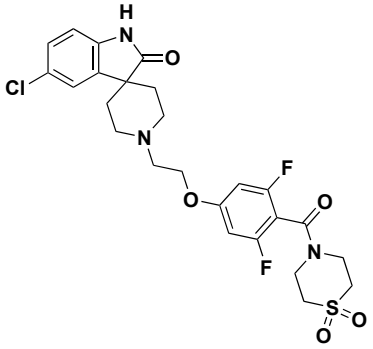
Paso 4: ácido 4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2,6-difluorobenzoico



[1188] A una solución de 4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2,6-difluorobenzoato de metilo (1,60 g, 3,55 mmol) en THF (32 mL) y H_2O (64 mL) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (596 mg, 14,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, y después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc (50 mL) y H_2O (10 mL) y se ajustó a pH = 5–6 con la adición gota a gota de HCl acuoso 1,0 M. La capa orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar ácido 4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2,6-

difluorobenzoico, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS = 437,0 $[M+H]^+$.

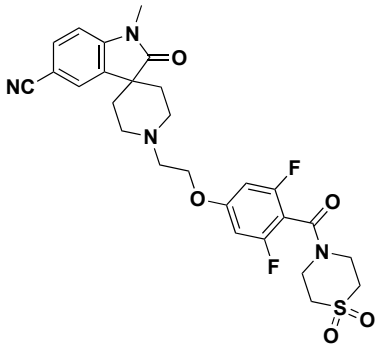
Paso 5: 4-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2,6-difluorobenzoil]-1λ⁶-tiomorfolina-1,1-diona (Compuesto 259)



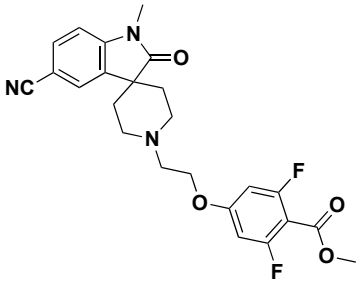
[1189] A una solución a 0 °C de ácido 4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2,6-difluorobenzoico (1,00 g, 2,29 mmol) en DMF (5 mL) se le añadió 1-metilimidazol (0,547 mL, 6,87 mmol) y 1λ⁶-tiomorfolina-1,1-diona (464 mg, 3,43 mmol). Después de agitar durante 10 min, se añadió hexafluorofosfato de [cloro(dimetilamino)metileno]-dimetil-amonio (963 mg, 3,43 mmol). La mezcla se dejó templar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (30 mL) y después se extrajo con EtOAc (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Kromasil C_{18}, 20–60% MeCN: 10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 4-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2,6-difluorobenzoil]-1λ⁶-tiomorfolin-1,1-diona (**Compuesto 259**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,49 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 6,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,22 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,11–4,05 (m, 2H), 3,79–3,69 (m, 2H), 3,29–3,28 (m, 2H), 3,11–3,10 (m, 2H), 2,91–2,84 (m, 4H), 2,68–2,67 (m, 2H), 1,78–1,70 (m, 4H). MS = 554,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 49

1'-{2-[4-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-carbonil)-3,5-difluorofenoxi]etil}-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo (Compuesto 260)

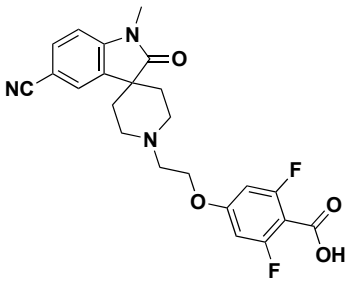


Paso 1: 4-(2-{5-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2,6-difluorobenzoato de metilo



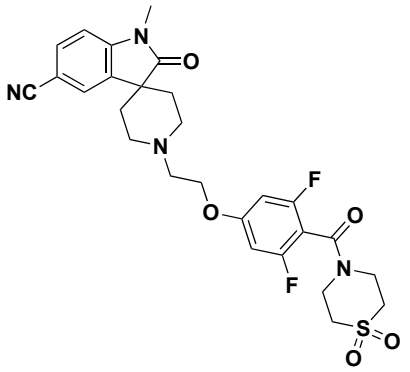
[1190] A una solución de 4-(2-bromoetoxi)-2,6-difluorobenzoato de metilo (**Ejemplo 48**: Paso 2, 300 mg, 1,02 mmol) en MeCN (4 mL) se le añadió $NaHCO_3$ (256 mg, 3,05 mmol) y 1-metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo (**Intermediario B-15**, 245 mg, 1,02 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se removieron los sólidos mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2, 10:1 DCM:MeOH) para dar 4-(2-{5-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2,6-difluorobenzoato de metilo. MS = 456,2 $[M+H]^+$.

Paso 2: ácido 4-(2-{5-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2,6-difluorobenzoico



[1191] A una solución de 4-(2-{5-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2,6-difluorobenzoato de metilo (290 mg, 0,637 mmol) en THF (3,6 mL) y H_2O (2,0 mL) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (53,4 mg, 1,42 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (10 mL) y se ajustó a pH = 4–6 mediante la adición gota a gota de HCl acuoso 1,0 M. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar ácido 4-(2-{5-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2,6-difluorobenzoico, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS = 442,2 $[M+H]^+$.

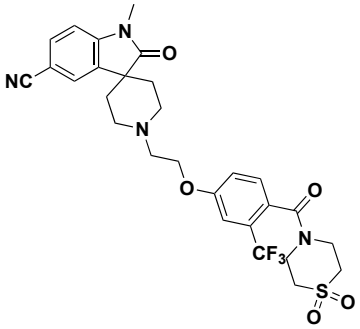
Paso 3: 1'-{2-[4-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-carbonil)-3,5-difluorofenoxi]etil}-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo (Compuesto 260)



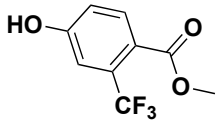
[1192] A una solución de 1λ⁶-tiomorfolin-1,1-diona (62,2 mg, 0,362 mmol, sal de HCl) y ácido 4-(2-{5-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-yl}ethoxy)-2,6-difluorobenzoico (80,0 mg, 0,181 mmol) en DMF (2 mL) se le añadió 1-metilimidazol (72,2 µL, 0,906 mmol). Después de agitar durante 10 min, se añadió hexafluorofosfato de [cloro(dimetilamino)metileno]-dimetil-amonio (102 mg, 0,363 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (1 mL), los sólidos se removieron mediante filtración, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex C_{18}, 15–45% MeCN: 10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 1'-{2-[4-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-carbonil)-3,5-difluorofenoxi]etil}-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo (**Compuesto 260**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,99 (s, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,0, 1,6, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 10 Hz, 2H), 4,22 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 4,08–4,05 (m, 2H), 3,74–3,71 (m, 2H), 3,35–3,27 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,09 (br s, 2H), 2,90–2,87 (m, 4H), 2,85–2,74 (m, 2H), 1,78 –1,74 (m, 4H). MS = 559,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 50

1'-{2-[4-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-carbonil)-3-(trifluorometil)fenoxi]etil}-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo (Compuesto 261)

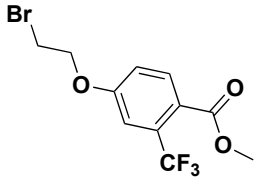


Paso 1: 4-hidroxi-2-(trifluorometil)benzoato de metilo



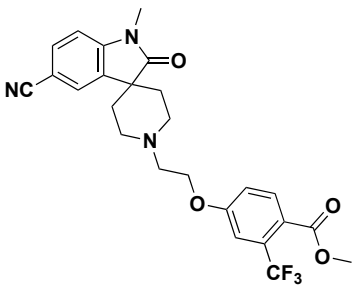
[1193] A una solución a 0°C de ácido 4 4-hidroxi-2-(trifluorometil)benzoico (3,30 g, 16,0 mmol) en MeOH (50 mL) se le añadió gota a gota $SOCl_2$ (11,0 mL, 152 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se inactivó con solución de NH_4Cl acuoso saturado (100 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 40 g, 0–50% EtOAc:éter de petróleo) para dar 4-hidroxi-2-(trifluorometil)benzoato de metilo. MS = 221,1 $[M+H]^+$

Paso 2: 4-(2-bromoetoxi)-2-(trifluorometil)benzoato de metilo



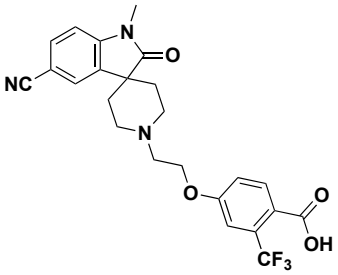
[1194] A una solución de 4-hidroxi-2-(trifluorometil)benzoato de metilo (2,50 g, 11,4 mmol) y 1,2-dibromoetano (34,3 mL, 454 mmol) en MeCN (35 mL) se le añadió K_2CO_3 (7,85 g, 56,8 mmol). La mezcla se calentó a 65 °C y después se agitó durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 40 g, 0–50% EtOAc:éter de petróleo) para dar 4-(2-bromoetoxi)-2-(trifluorometil)benzoato de metilo. MS = 327,1 / 329,1 $[M+H]^+$.

Paso 3: 4-(2-{5-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-(trifluorometil)benzoato de metilo



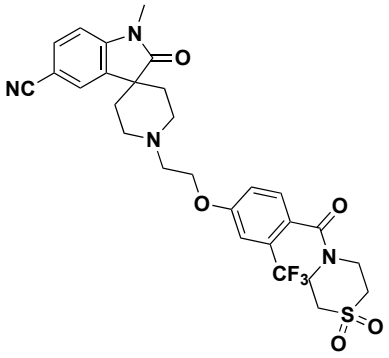
[1195] A una solución de 1-metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo (**Intermediario B-15**, 154 mg, 0,556 mmol, sal de HCl) y 4-(2-bromoetoxi)-2-(trifluorometil)benzoato de metilo (200 mg, 0,611 mmol) en MeCN (8 mL) se le añadió $NaHCO_3$ (140 mg, 1,67 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se removieron los sólidos mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 12 g, 0–50% EtOAc:éter de petróleo) para dar 4-(2-{5-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-(trifluorometil)benzoato de metilo. MS = 488,3 $[M+H]^+$

Paso 4: ácido 4-(2-{5-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-(trifluorometil)benzoico



[1196] A una solución de 4-(2-{5-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-(trifluorometil)benzoato de metilo (250 mg, 0,513 mmol) en MeOH (5 mL) y H_2O (5 mL) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (172 mg, 4,10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para remover el MeOH, y la fase acuosa resultante se ajustó a pH = 4–6 mediante la adición gota a gota de HCl acuoso 1,0 M. El sólido resultante se aisló mediante filtración, se lavó con MTBE, y se secó al vacío para dar ácido 4-(2-{5-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-(trifluorometil)benzoico, que se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. MS = 474,2 $[M+H]^+$.

Paso 5: 1'-{2-[4-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-carbonil)-3-(trifluorometil)fenoxi]etil}-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo (Compuesto 261)



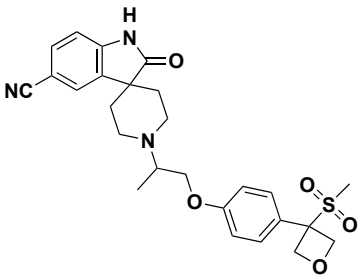
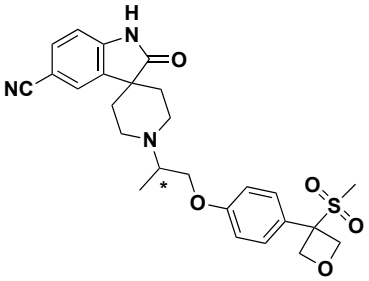
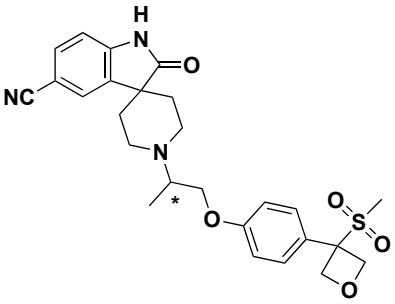
[1197] A una solución a 0 °C de ácido 4-(2-{5-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-(trifluorometil)benzoico (100 mg, 0,211 mmol), 1λ⁶-tiomorfolin-1,1-diona (39,9 mg, 0,232 mmol, sal de HCl) y DIEA (92,0 µL, 0,528 mmol) en DMF (2 mL) se le añadió HATU (120 mg, 0,317 mmol). La mezcla se dejó templar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (5 mL) y después se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Waters Xbridge Prep OBD C_{18}, 15–45% MeCN: 10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 1'-{2-[4-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-carbonil)-3-(trifluorometil)fenoxi]etil}-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo (**Compuesto 261**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,00 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,38–7,35 (m, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,0, 1H), 4,47 (br d, *J* = 13,2, 1H), 4,29–4,26 (m, 2H), 3,59–3,56 (m, 2H), 3,46–3,41 (m, 2H), 3,29–3,28 (m, 1H), 3,20–3,16 (m, 4H), 2,95–2,88 (m, 5H), 3,77–3,74 (m, 2H), 1,84–1,68 (m, 4H). MS = 591,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 51

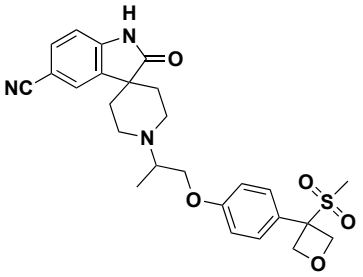
1'-{1-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]propan-2-il}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo (Compuesto 262),

***(S)* o (*R*)-1'-{1-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]propan-2-il}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo (Compuesto 263),**

y *(R)* o (*S*)-1'-{1-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]propan-2-il}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo (Compuesto 264)

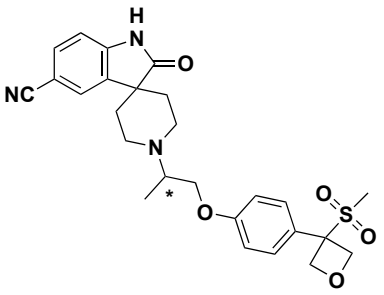
Paso 1: 1'-{1-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]propan-2-il}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo (Compuesto 262)

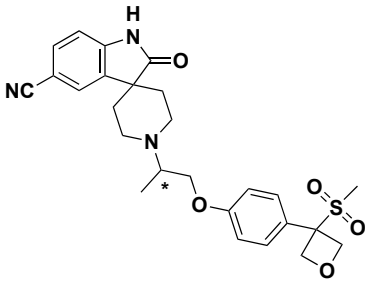


[1198] Una mezcla de metanosulfonato de 1-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]propan-2-ilo (**intermediario A-36**, 385 mg, 1,06 mmol), 2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo (**Intermediario B-9**, 200 mg, 0,880 mmol), $NaHCO_3$ (296 mg, 3,52 mmol) y KI (292 mg, 1,76 mmol) en DMF (1 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 (3x). La mezcla se agitó a 90 °C durante 15 h en atmósfera de N_2. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex C_{18}, 20–40% MeCN: 10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 1'-{1-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]propan-2-il}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo (**Compuesto 262**). MS = 496,1 $[M+H]^+$.

Paso 2: *(S)* o (*R*)-1'-{1-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]propan-2-il}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo (Compuesto 263),

y *(R)* o (*S*)-1'-{1-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]propan-2-il}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo (Compuesto 264)

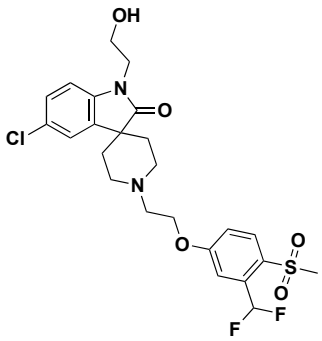




[1199] 1'-{1-[4-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)fenoxi]propan-2-il}-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo (110 mg, 0,222 mmol) se purificó mediante SFC quiral preparativa (Dailcel Chiralpak AD-3, etanol al 60 % con NH_4OH al 0,1 % en CO_2). El primer enantiómero de elución del compuesto del título, **Compuesto 263**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,86 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,68 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,21 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 5,00 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,50–4,20 (m, 1H), 4,01–3,98 (m, 1H), 3,14–3,09 (m, 1H), 3,03–3,01 (m, 2H), 2,89–2,84 (m, 4H), 2,79–2,74 (m, 1H), 1,81–1,68 (m, 4H), 1,16 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS = 496,1 $[M+H]^+$. El segundo enantiómero de elución del compuesto del título, **Compuesto 264**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,87 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,68 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,19 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 5,00 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,21–4,13 (m, 1H), 4,05–3,98 (m, 1H), 3,15–3,13 (m, 1H), 3,04 –3,03 (m, 2H), 2,89 –2,84 (m, 4H), 2,81–2,77 (m, 1H), 1,82–1,72 (m, 4H), 1,18 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). MS = 496,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 52

5-cloro-1'-{2-[3-(difluorometil)-4-metanosulfonilfenoxi]etil}-1-(2-hidroxietil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 265)

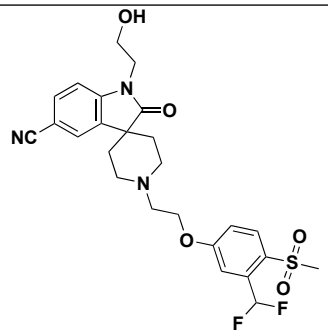


[1200] A una solución de 5-cloro-1'-{2-[3-(difluorometil)-4-metanosulfonilfenoxi]etil}-1-(2-hidroxietil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 197**, 100 mg, 0,206 mmol) en DMF (1 mL) se le añadió K_2CO_3 (142 mg, 1,03 mmol) y 2-bromoetanol (155 mg, 1,24 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex C_{18}, 30–65% MeCN: 10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 5-cloro-1'-{2-[3-(difluorometil)-4-metanosulfonilfenoxi]etil}-1-(2-

hidroxietil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 265**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,99 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,59–7,52 (m, 2H), 7,33–7,30 (m, 3H), 7,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,82 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,32 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,70 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,59–3,52 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,99–2,86 (m, 4H), 2,77–2,69 (m, 2H), 1,76 (s, 4H). MS = 529,1 $[M+H]^+$.

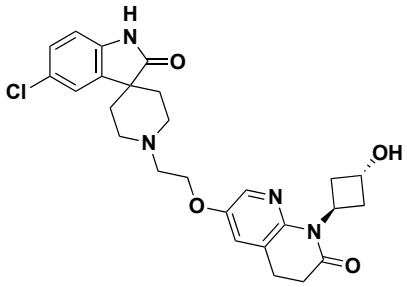
[1201] El siguiente compuesto en la Tabla 38 se preparó según procedimientos similares a los descritos para el **Compuesto 265** usando los materiales de partida apropiados.

Tabla 38.

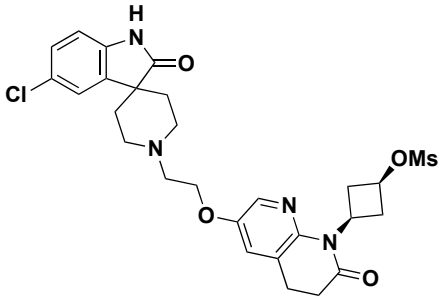
#	Estructura	Nombre	Masa exacta $[M+H]^+$	Material de partida
266		1'-{2-[3-(difluorometil)-4-metanosulfonilfenoxi]etil}-1-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 520,2 Encontrado 520,3	**Compuesto 100**

Ejemplo 53

5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(*trans*)-3-hidroxiciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 267)



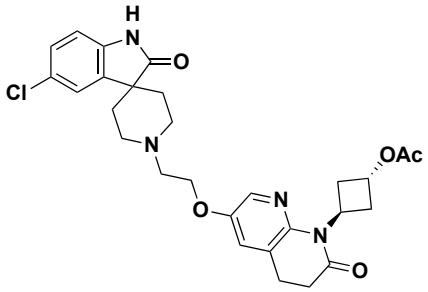
Paso 1: metanosulfonato de (*cis*)-3-[6-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-1-il]ciclobutilo



[1202] A una solución a 0 °C de 5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(*cis*)-3-hidroxiciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-

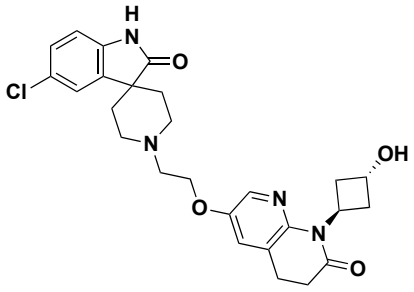
naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 190**, 150 mg, 0,302 mmol) en DCM (5 mL) se le añadió TEA (61,0 mg, 0,604 mmol) y anhídrido metanosulfónico (79 mg, 0,453 mmol). La mezcla se dejó templar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla se inactivó con H_2O (10 mL) y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar metanosulfonato de (*cis*)-3-[6-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-1-il]ciclobutilo, que se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. MS = 575,2 $[M+H]^+$.

Paso 2: acetato de (*trans*)-3-[6-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-1-il]ciclobutilo



[1203] A una solución de metanosulfonato de (*cis*)-3-[6-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-1-il]ciclobutilo (200 mg, 0,348 mmol) en DMF (5 mL) se le añadió KOAc (341 mg, 3,48 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se removieron los sólidos mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Waters Xbridge Prep OBD C_{18}, 25–55% MeCN: 10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar acetato de (*trans*)-3-[6-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-1-il]ciclobutilo. MS = 539,3 $[M+H]^+$.

Paso 3: 5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(*trans*)-3-hidroxiciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 267)



[1204] A una mezcla de acetato de [(*trans*)-3-[6-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-1-il]ciclobutilo (40,0 mg, 0,0742 mmol) en MeOH (2 mL) se le añadió K_2CO_3 (20,5 mg, 0,148 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Se eliminaron los sólidos mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC

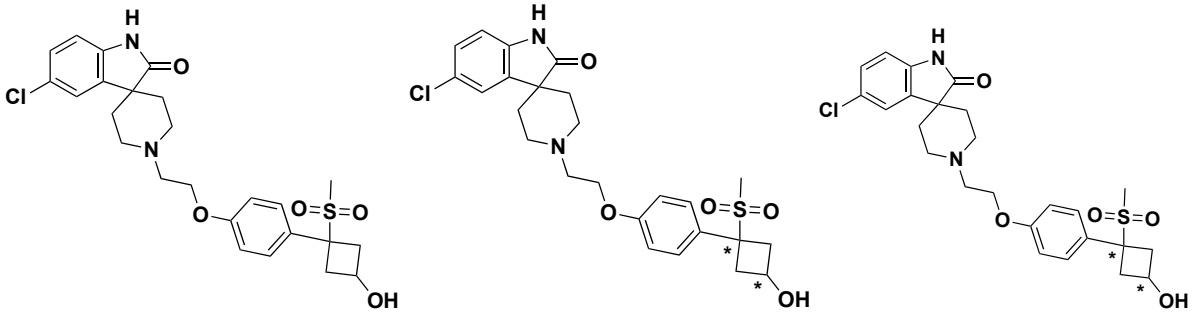
preparativa de fase inversa (columna Waters Xbridge BEH C_{18}, 25–55% MeCN: 10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(*trans*)-3-hidroxiciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 267**). ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3CN): δ 8,40 (br s, 1H), 7,90 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,24–7,16 (m, 2H), 6,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,46 (q, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,47 (br s, 1H), 4,17 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,04–2,84 (m, 7H), 2,83–2,77 (m, 2H), 2,77–2,67 (m, 2H), 2,56–2,48 (m, 2H), 2,27–2,18 (m, 2H), 1,91–1,82 (m, 2H), 1,79–1,70 (m, 2H). MS = 497,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 54

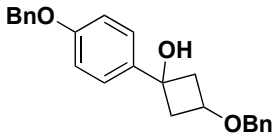
5-cloro-1'-{2-[4-(3-hidroxi-1-metanosulfonilciclobutil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 268)

5-cloro-1'-(2-{4-[(*cis*) o (*trans*)-3-hidroxi-1-metanosulfonilciclobutil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 269)

5-cloro-1'-(2-{4-[(*trans*) o (*cis*)-3-hidroxi-1-metanosulfonilciclobutil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 270)

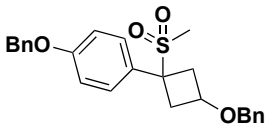


Paso 1: 3-(benciloxi)-1-[4-(benciloxi)fenil]ciclobutan-1-ol



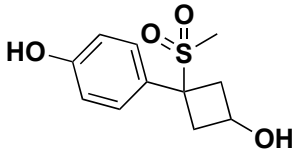
[1205] A una mezcla a –78°C de 1-(benciloxi)-4-bromobenceno (34,0 g, 129 mmol) en THF (250 mL) se le añadió *n*-BuLi 2,5 M en THF (62,0 mL, 155 mmol) gota a gota. Después de agitar durante 30 min, se añadió 3-benciloxiciclobutanona (25,1 g, 142 mmol) en THF (50 mL). La mezcla se agitó a –78 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó templar hasta 0°C y luego se inactivó con H_2O (200 mL) y NH_4Cl acuoso saturado (200 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 250 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 330 g, 0–50% EtOAc:éter de petróleo) para dar 3-(benciloxi)-1-[4-(benciloxi)fenil]ciclobutan-1-ol como una mezcla de diasterómeros. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,48–7,22 (m, 13H), 6,95–6,91 (m, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,78–3,67 (m, 1H), 2,78–2,68 (m, 2H), 2,30–2,22 (m, 2H).

Paso 2: 1-(benciloxi)-4-[3-(benciloxi)-1-metanosulfonilciclobutil]benceno



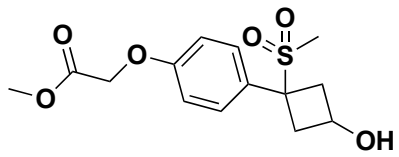
[1206] A una solución a 0 °C de 3-(benciloxi)-1-[4-(benciloxi)fenil]ciclobutan-1-ol (25,0 g, 69,4 mmol) y metanosulfinato de sodio (35,4 g, 347 mmol) en DCM (300 mL) se le añadió TFA (39,5 g, 347 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción después se inactivó con H_2O (300 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 300 mL), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 12 g, 0–45% EtOAc:éter de petróleo) para dar 1-(benciloxi)-4-[3-(benciloxi)-1-metanosulfonilciclobutil]benceno. MS = 440,3 $[M+NH_4]^+$.

Paso 3: 4-(3-hidroxi-1-metanosulfonilciclobutil)fenol



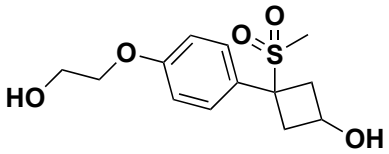
[1207] A una mezcla de Pd/C (8,00 g, 10 % en peso, 7,55 mmol) en MeOH (200 mL) se le añadió 1-(benciloxi)-4-[3-(benciloxi)-1-metanosulfonilciclobutil]benceno (5,00 g, 11,8 mmol). La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H_2 (3x). Después de dejar que la mezcla se agitara a temperatura ambiente durante 16 h en una atmósfera de H_2, la mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró al vacío para dar 4-(3-hidroxi-1-metanosulfonilciclobutil)fenol, que se llevó al paso posterior sin purificación adicional. MS = 260,2 $[M+NH_4]^+$.

Paso 4: 2-[4-(3-hidroxi-1-metanosulfonilciclobutil)fenoxi]acetato de metilo



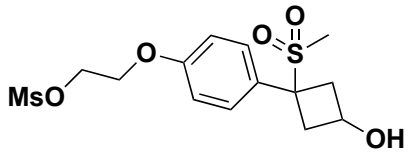
[1208] A una solución de 4-(3-hidroxi-1-metanosulfonilciclobutil)fenol (3,80 g, 15,7 mmol) y K_2CO_3 (3,25 g, 23,5 mmol) en DMF (30 mL) se le añadió 2-bromoacetato de metilo (2,88 g, 18,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, y luego se inactivó con H_20 (30 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 10 g, 0–100% EtOAc:éter de petróleo) para dar 2-[4-(3-hidroxi-1-metanosulfonilciclobutil)fenoxi]acetato de metilo como una mezcla de diasterómeros. MS = 332,2 $[M+NH_4]^+$.

Paso 5: 3-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-3-metanosulfonilciclobutan-1-ol



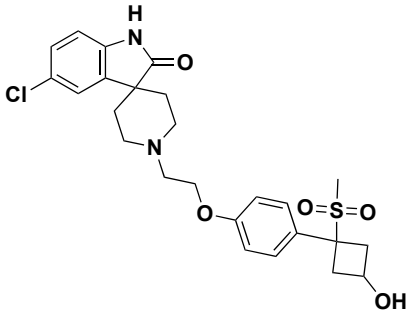
[1209] A una solución a 0 °C de 2-[4-(3-hidroxi-1-metanosulfonilciclobutil)fenoxi]acetato de metilo (500 mg, 1,59 mmol) en THF (25 mL) se le añadió $LiAlH_4$ (151 mg, 3,98 mmol). La mezcla se dejó templar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (5 mL) y después se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 10 g, 0–100% EtOAc:éter de petróleo) para dar 3-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-3-metanosulfonilciclobutan-1-ol. MS = 304,2 $[M+NH_4]^+$.

Paso 6: metanosulfonato de 2-[4-(3-hidroxi-1-metanosulfonilciclobutil)fenoxi]etilo



[1210] A una solución de 3-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-3-metanosulfonilciclobutan-1-ol (220 mg, 0,77 mmol) en DCM (15 mL) se le añadió TEA (233 mg, 2,30 mmol) y anhídrido metanosulfónico (161 mg, 0,92 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se inactivó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2, éter de petróleo/EtOAc 1:1) para dar metanosulfonato de 2-[4-(3-hidroxi-1-metanosulfonilciclobutil)fenoxi]etilo como una mezcla de diastereómeros. MS = 382,1 $[M+NH_4]^+$.

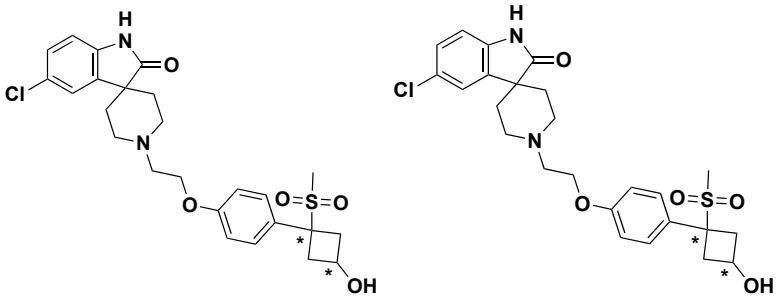
Paso 7: 5-cloro-1'-{2-[4-(3-hidroxi-1-metanosulfonilciclobutil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 268)



[1211] A una solución de metanosulfonato de 2-[4-(3-hidroxi-1-metanosulfonilciclobutil)fenoxi]etilo (85,0 mg, 0,23 mmol) en MeCN (5 mL) se le añadió $NaHCO_3$ (58,0 mg, 0,700 mmol) y 5-cloro -1'-(2-cloroetil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, 63,7 mg, 0,23 mmol, sal de HCl). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Después de dejarla enfriar hasta temperatura ambiente, se removieron los sólidos mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa

de fase inversa (columna Waters Xbridge BEH C_{18}, 20–50% MeCN:10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 5-cloro-1'-{2-[4-(3-hidroxi-1-metanosulfonilciclobutil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 268**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,48 (s, 1H), 7,51–7,47 (m, 2H), 7,24 (dd, *J* = 7,6, 2,0 Hz, 2H), 7,00 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,49–5,32 (m, 1H), 4,36–4,14 (m, 1H), 4,18–4,17 (m, 2H), 3,28–3,27 (m, 1H), 2,92–2,84 (m, 5H), 2,72–2,68 (m, 3H), 2,63–2,54 (m, 3H), 2,35–2,45 (m, 1H), 1,79–1,71 (m, 4H). MS = 505,2 $[M+H]^+$.

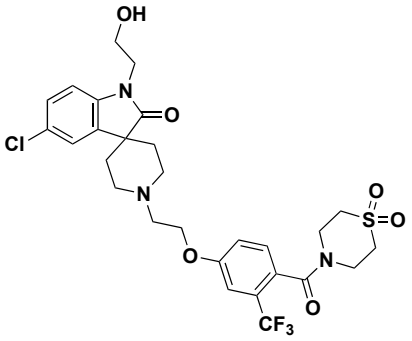
Paso 8: 5-cloro-1'-(2-{4-[(*cis*) o (*trans*)-3-hidroxi-1-metanosulfonilciclobutil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 269) y 5-cloro-1'-(2-{4-[(*trans*) o (*cis*)-3-hidroxi-1-metanosulfonilciclobutil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 270)



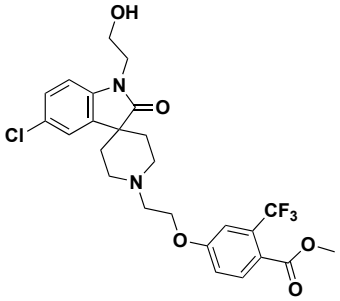
[1212] 5-cloro-1'-{2-[4-(3-hidroxi-1-metanosulfonilciclobutil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 268**) se separó mediante SFC quiral preparativa (columna Chiralpak AD-3, 50% isopropanol con 0,1% NH_4OH en CO_2). El primer isómero de elución del compuesto del título, 5-cloro-1'-(2-{4-[(*trans*) o (*cis*)-3-hidroxi-1-metanosulfonilciclobutil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 270**): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,49 (s, 1H), 7,55–7,44 (m, 3H), 7,23 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,49 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,17 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,90–3,75 (m, 1H), 2,98–2,79 (m, 6H), 2,76–2,66 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 1,86–1,64 (m, 4H). MS = 505,2 $[M+H]^+$. El segundo isómero de elución del compuesto del título, 5-cloro-1'-(2-{4-[(*cis*) o (*trans*)-3-hidroxi-1-metanosulfonilciclobutil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 269**): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,49 (s, 1H), 7,55–7,44 (m, 3H), 7,23 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,49 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,17 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,90–3,75 (m, 1H), 2,98–2,79 (m, 6H), 2,76–2,66 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 1,86–1,64 (m, 4H). MS = 505,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 55

4-(4-{2-[5-cloro-1-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il]etoxi}-2-(trifluorometil)benzoil)-1λ⁶-tiomorfolin-1,1-diona (Compuesto 271)

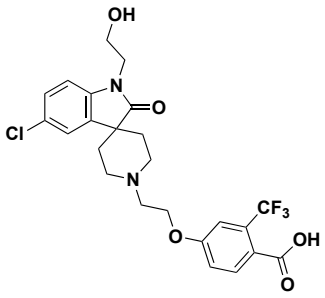


Paso 1: 4-{2-[5-cloro-1-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il]etoxi}-2-(trifluorometil)benzoato de metilo



[1213] A una solución a temperatura ambiente de 4-(2-bromoetoxi)-2-(trifluorometil)benzoato de metilo (**Ejemplo 50**, Paso 2, 450 mg, 1,38 mmol) en MeCN (5 mL) se le añadió $NaHCO_3$ (462 mg, 5,50 mmol) y 5-cloro-1-(2-hidroxietil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-11**, 524 mg, 1,65 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, después se diluyó con H_2O (30 mL), y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 4 g, 0–35% EtOAc:éter de petróleo) para dar 4-{2-[5-cloro-1-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il]etoxi}-2-(trifluorometil)benzoato de metilo. MS = 527,2. $[M+H]^+$.

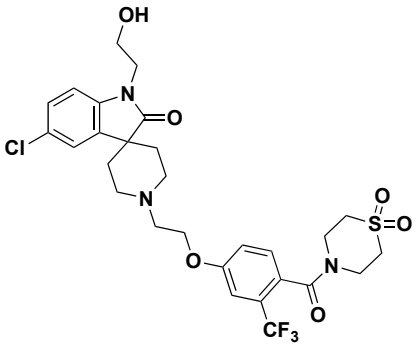
Paso 2: ácido 4-{2-[5-cloro-1-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il]etoxi}-2-(trifluorometil)benzoico



[1214] A una solución de 4-{2-[5-cloro-1-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il]etoxi}-2-(trifluorometil)benzoato de metilo (750 mg, 1,42 mmol) en MeOH (5 mL) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$

(478 mg, 11,4 mmol) en H_2O (1 mL). La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 h, y luego se concentró al vacío. La mezcla resultante se ajustó a pH = 4 mediante la adición gota a gota de HCl acuoso 4,0 M. El sólido resultante se aisló mediante filtración y se concentró al vacío para dar ácido 4-{2-[5-cloro-1-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il]etoxi}-2-(trifluorometil)benzoico, que se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. MS = 513,1 $[M+H]^+$.

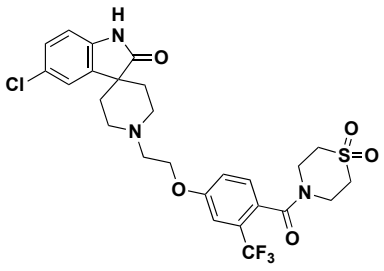
Paso 3: 4-(4-{2-[5-cloro-1-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il]etoxi}-2-(trifluorometil)benzoil)-1λ⁶-tiomorfolin-1,1-diona (Compuesto 271)



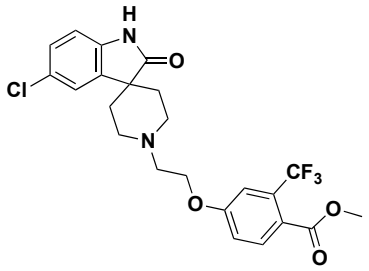
[1215] A una solución de ácido 1λ⁶-tiomorfolin-1,1-diona (31 mg, 0,23 mmol) y 4-{2-[5-cloro-1-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il]etoxi}-2-(trifluorometil)benzoico (100 mg, 0,19 mmol) en DCM (2 mL) se le añadió HOBt (8,0 mg, 0,058 mmol), EDCI (56,0 mg, 0,292,45 mmol) y TEA (79 mg, 0,78 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, después se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex C_{18}, 20–55% MeCN: 10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 4-(4-{2-[5-cloro-1-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il]etoxi}-2-(trifluorometil)benzoil)-1λ⁶-tiomorfolin-1,1-diona (**Compuesto 271**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,68 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,42–7,26 (m, 3H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,83 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,48 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,27 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,69 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,63–3,49 (m, 4H), 3,49–3,39 (m, 2H), 3,29–3,11 (m, 2H), 3,02–2,82 (m, 5H), 2,77–2,68 (m, 2H), 1,90–1,56 (m, 4H). MS = 630,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 56

4-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-(trifluorometil)benzoil]-1λ⁶-tiomorfolin-1,1-diona (Compuesto 272)

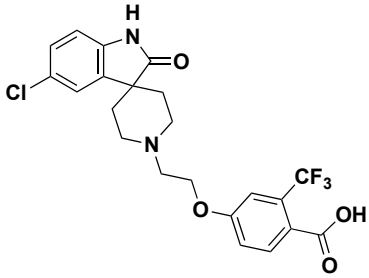


Paso 1: 4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-(trifluorometil)benzoato de metilo



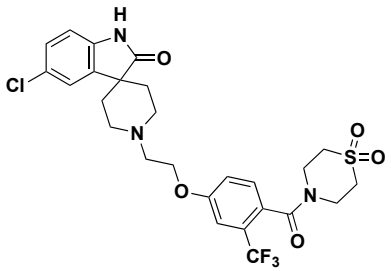
[1216] A una solución de 4-(2-bromoetoxi)-2-(trifluorometil)benzoato de metilo (**Ejemplo 50**, Paso 2, 1,0 g, 3,06 mmol) y 5-cloroespiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, 759 mg, 2,78 mmol, sal de HCl) en MeCN (40 mL) se le añadió $NaHCO_3$ (700 mg, 8,34 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 20 g, 0–100% EtOAc:éter de petróleo) para dar 4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-(trifluorometil)benzoato de metilo. MS = 483,1 $[M+H]^+$.

Paso 2: ácido 4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-(trifluorometil)benzoico



[1217] A una solución de 4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-(trifluorometil)benzoato de metilo (300 mg, 0,62 mmol) en MeOH (6 mL) y H_2O (6 mL) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (208 mg, 4,97 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y la fase acuosa se ajustó a pH = 4 mediante la adición gota a gota de HCl acuoso 1,0 M. El sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con MTBE, y se secó al vacío para dar ácido 4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-(trifluorometil)benzoico, que se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. MS = 469,2 $[M+H]^+$.

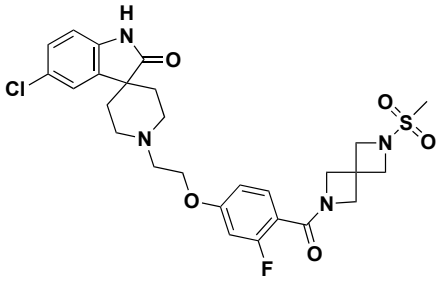
Paso 3: 4-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-(trifluorometil)benzoil]-1λ⁶-tiomorfolin-1,1-diona (Compuesto 272)



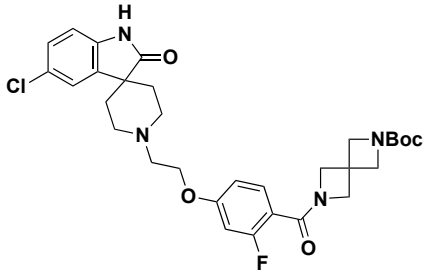
[1218] A una solución a 0 °C de ácido 4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-(trifluorometil)benzoico (100 mg, 0,21 mmol) y 1,1-dióxido de 1,4-tiazina (34,60 mg, 0,26 mmol) en DMF (2 mL) se le añadió TEA (64,8 mg, 0,64 mmol), EDCI (61,3 mg, 0,32 mmol) y HOBt (5,8 mg, 0,043 mmol). La mezcla se dejó templar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (5 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex C_{18}, 10–55% MeCN: 10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 4-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-(trifluorometil)benzoil]-1λ⁶-tiomorfolin-1,1-diona (**Compuesto 272**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,49 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,38–7,35 (m, 2H), 7,24 (dd, *J* = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,49–4,45 (m, 1H), 4,27 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,59–3,56 (m, 2H), 3,46–3,33 (m, 2H), 3,21–3,18 (m, 2H), 2,95–2,86 (m, 5H), 2,70–2,60 (m, 2H), 1,81–1,70 (m, 4H). MS = 586,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 57

5-cloro-1'-[2-(3-fluoro-4-{6-metanosulfonil-2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carbonil}fenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 273)



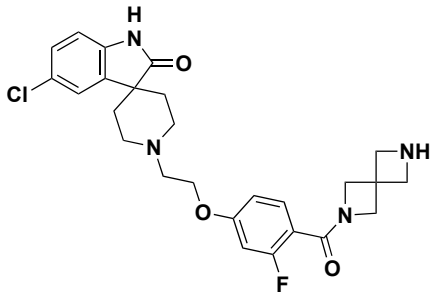
Paso 1: 6-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-fluorobenzoil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo



[1219] A una solución de ácido 4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-

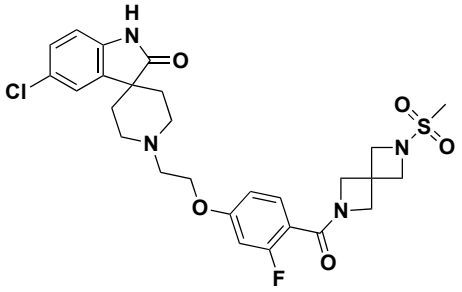
fluorobenzoico (**Ejemplo 36**, Paso 3, 1,15 g, 2,75 mmol) y 2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (950 mg, 3,29 mmol) en DMF (12 mL) se le añadió TEA (1,11 g, 11,0 mmol), HOBt (74,2 mg, 0,549 mmol), luego EDCI (1,05 g, 5,49 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (30 mL) y después se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal (cartucho Biotage 20 g, 50–100% EtOAc:éter de petróleo) para dar 6-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-fluorobenzoil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo. MS = 599,2 $[M+H]^+$.

Paso 2: 5-cloro-1'-[2-(4-{2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carbonil}-3-fluorofenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4 '-piperidin]-2-ona



[1220] A una solución de 6-[4-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-fluorobenzoil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (1,40 g, 2,34 mmol) en DCM (20 mL) se le añadió TFA (4,31 g, 37,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío para dar 5-cloro-1'-[2-(4-{2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carbonil}-3-fluorofenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona. MS = 499,1 $[M+H]^+$.

Paso 3: 5-cloro-1'-[2-(3-fluoro-4-{6-metanosulfonil-2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carbonil}fenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 273)

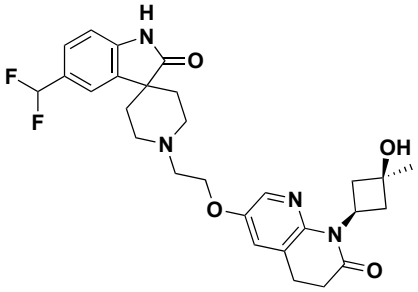


[1221] A una solución a 0 °C de 5-cloro-1'-[2-(4-{2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carbonil}-3-fluorofenoxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (1,25 g, 2,51 mmol) en DCM (15 mL) se le añadió TEA (1,74 mL, 12,5 mmol) y anhídrido metanosulfónico (655 mg, 3,76 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, y después se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Kromasil C_{18}, 25–55% MeCN: 10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 5-cloro-1'-[2-(3-fluoro-4-{6-metanosulfonil-2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carbonil}fenoxi)etil]-1,2-

dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 273**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10,49 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,44 (app t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 6,93 (dd, *J* = 12,4, 2,4 Hz, 1H), 6,89–6,83 (m, 2H), 4,20–4,18 (m, 6H), 4,03 (q, *J* = 8,8 Hz, 4H), 2,97 (s, 3H), 2,95–2,84 (m, 4H), 2,72–2,67 (m, 2H), 1,82–1,66 (m, 4H). MS = 577,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 58

5-(difluorometil)-1'-[2-({7-oxo-8-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 274)

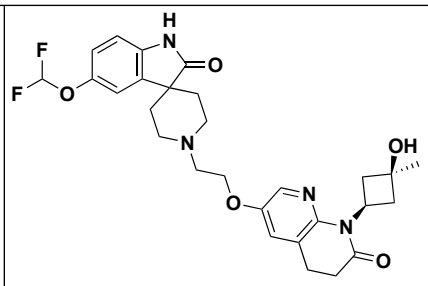
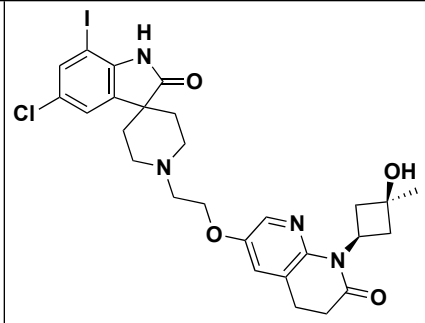
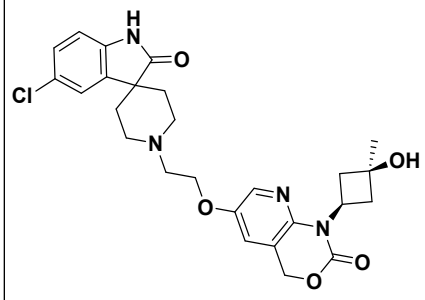
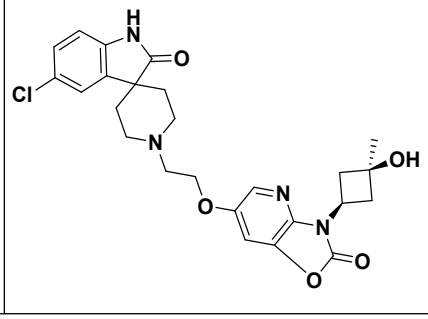


[1222] A una solución de 6-(2-bromoetoxi)-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona (**Intermediario A-89**, 100 mg, 0,281 mmol) y 5-(difluorometil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-1**, 89,4 mg, 0,309 mmol, sal de HCl) en MeCN (3 mL) se le añadió $NaHCO_3$ (94,5 mg, 1,13 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se removieron los sólidos mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Waters Xbridge BEH C_{18}, 25–55% MeCN:10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 5-(difluorometil)-1'-[2-({7-oxo-8-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 274**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,62 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,66 (s 1H), 7,43 – 7,39 (m, 2H), 7,10 – 6,82 (m, 2H), 4,82 (s, 1H), 4,24 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,19 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,96 – 2,94 (m, 2H), 2,86 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,80 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,72 – 2,67 (m, 2H), 2,44 – 2,42 (m, 4H), 2,34 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,85 – 1,80 (m, 2H), 1,71 – 1,66 (m, 2H), 1,25 (s, 3H). MS = 527,3 $[M+H]^+$.

[1223] El siguiente compuesto en la **Tabla 38.1** se preparó según procedimientos similares a los descritos para el **Compuesto 274** usando los materiales de partida apropiados.

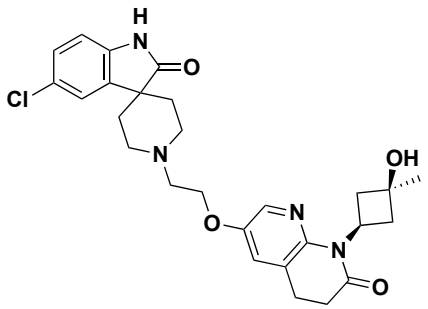
Tabla 38.1

Núm.	Estructura	Nombre IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$	Intermediario usado

325		5-(difluorometoxi)-1'-[2-({7-oxo-8-*[(cis)*-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 543,2 Encontrado 543,1	**A-89** y **B-2**
329		5-cloro-7-yodo-1'-[2-({7-oxo-8-*[(cis)*-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 637,1 Encontrado 637,0	**A-89** y **B-24**
289		5-cloro-1'-[2-({2-oxo-1-*[(cis)*-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H,2H,4H-pirido[2,3-d][1,3]oxazin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 513,2 Encontrado 513,2	**A-90** y **B-4**
394		5-cloro-1'-[2-({2-oxo-3-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-2H,3H-[1,3]oxazolo[4,5-b]piridin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 499,2 Encontrado 499,2	**A-91** y **B-4**

Ejemplo 59

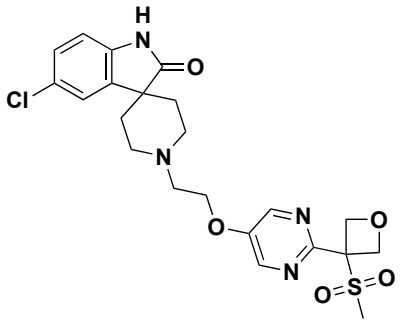
5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 275)



[1224] A una solución de 6-(2-bromoetoxi)-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona (**Intermediario A-89**, 330 mg, 0,929 mmol) y 5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, 279 mg, 1,02 mmol, sal de HCl) en MeCN (10 mL) se le añadió $NaHCO_3$ (234 mg, 2,79 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Waters Xbridge BEH C_{18}, 20–50% MeCN:10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 275**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,48 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 8,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,30 – 4,22 (m, 1H), 4,18 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,95 – 2,89 (m, 2H), 2,87 – 2,77 (m, 4H), 2,72 – 2,67 (m, 2H), 2,48 – 2,46 (m, 2H), 2,46 – 2,41 (m, 2H), 2,38 – 2,32 (m, 2H), 1,82 – 1,67 (m, 4H), 1,25 (s, 3H). MS = 511,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 60

5-cloro-1'-(2-{[2-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 276)



[1225] A una solución de 5-(2-bromoetoxi)-2-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)pirimidina (**Intermediario A-88**, 50,0 mg, 0,148 mmol) y 5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, 38,6 mg, 0,163 mmol) en MeCN (4 mL) se le añadió $NaHCO_3$ (62,3 mg, 0,744 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 15 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se removieron los sólidos mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex C_{18}, 15–45% MeCN:10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 5-cloro-1'-(2-{[2-(3-

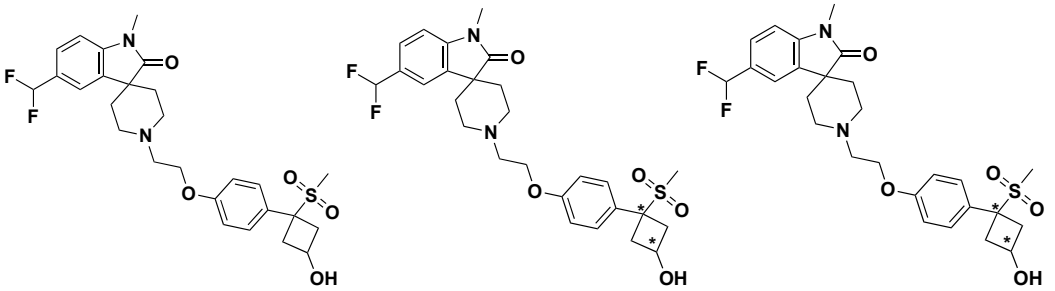
metanosulfoniloxetan-3-il)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 276**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,49 (s, 1H), 8,71 (s, 2H), 7,50 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,25 – 7,22 (m, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,20 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 5,09 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,38 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,94 – 2,89 (m, 4H), 2,72 – 2,70 (m, 2H), 1,78 – 1,71 (m, 4H). MS = 493,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 61

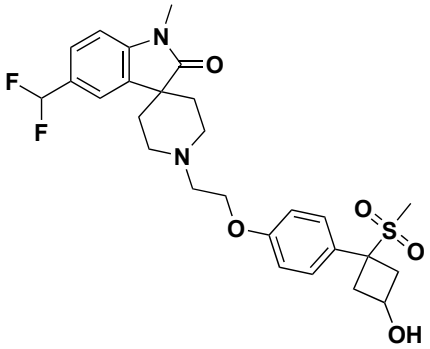
5-(difluorometil)-1'-{2-[4-(3-hidroxi-1-metanosulfonilciclobutil)fenoxi]etil}-1-metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 277),

5-(difluorometil)-1-metil-1'-(2-{4-[(*cis*) o (*trans*)-3-hidroxi-1-metanosulfonilciclobutil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 278), y

5-(difluorometil)-1-metil-1'-(2-{4-[(*trans*) o (*cis*)-3-hidroxi-1-metanosulfonilciclobutil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 279)



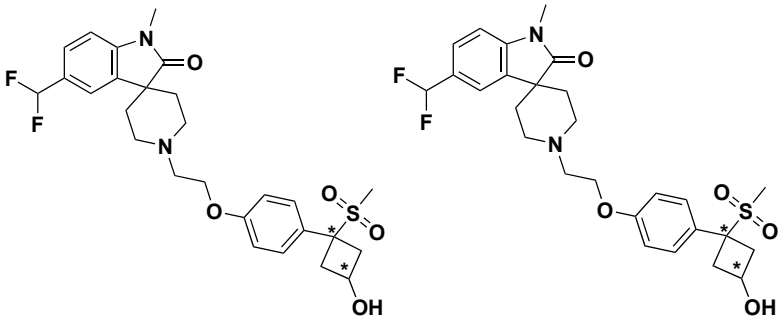
Paso 1: 5-(difluorometil)-1'-{2-[4-(3-hidroxi-1-metanosulfonilciclobutil)fenoxi]etil}-1-metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 277)



[1226] A una solución de metanosulfonato de 2-[4-(3-hidroxi-1-metanosulfonilciclobutil)fenoxi]etilo (**Ejemplo 54, Paso 6,** 100 mg, 0,274 mmol) y 5-(difluorometil)-1-metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-23**, 100 mg, 0,329 mmol, sal de HCl) en MeCN (4 mL) se le añadió $NaHCO_3$ (92,0 mg, 1,10 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se removieron los sólidos mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex C_{18}, 20–50% MeCN:10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 5-(difluorometil)-1'-{2-[4-(3-hidroxi-1-metanosulfonilciclobutil)fenoxi]etil}-1-metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 277**). MS = 535,2 $[M+H]^+$.

Paso 2: 5-(difluorometil)-1-metil-1'-(2-{4-[(*cis*) o (*trans*)-3-hidroxi-1-

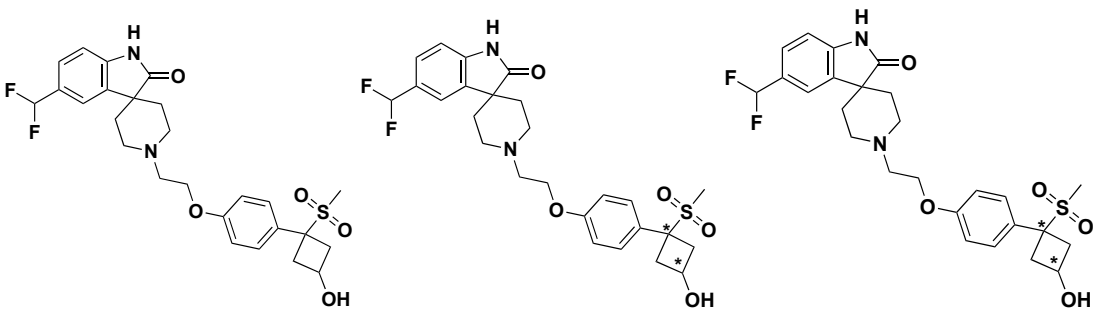
metanosulfonilciclobutil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 278) y 5-(difluorometil)-1-metil-1'-(2-{4-[(*trans*) o (*cis*)-3-hidroxi-1-metanosulfonilciclobutil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 279)



[1227] 5-(difluorometil)-1'-{2-[4-(3-hidroxi-1-metanosulfonilciclobutil)fenoxi]etil}-1-metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona se purificó mediante SFC quiral preparativa (Daicel Chiralpak AD-3, 25–47% isopropanol con 0,1% NH_4OH in CO_2). El primer isómero de elución del compuesto del título, **Compuesto 278**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,71 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,04 – 6,99 (m, 2H), 7,16 – 6,82 (m, 1H), 5,48 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,89 – 3,79 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,97 (s, 2H), 2,91 – 2,80 (m, 4H), 2,77 – 2,67 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 1,88 – 1,67 (m, 4H). MS = 535,2 $[M+H]^+$. El segundo isómero de elución del compuesto del título, **Compuesto 279**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,71 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,01 – 6,98 (m, 2H), 7,16 – 6,84 (m, 1H), 5,33 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,39 – 4,30 (m, 1H), 4,17 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,29 – 3,23 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,00 – 2,93 (m, 2H), 2,90 – 2,84 (m, 2H), 2,75 – 2,68 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,44 – 2,37 (m, 2H), 1,86 – 1,68 (m, 4H). MS = 535,2 $[M+H]^+$.

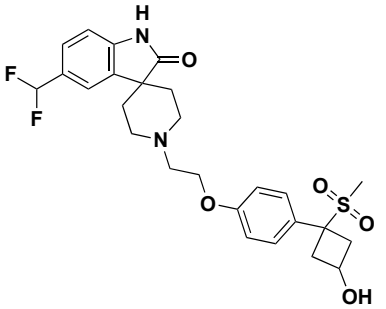
Ejemplo 62

5-(difluorometil)-1'-{2-[4-(3-hidroxi-1-metanosulfonilciclobutil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 280), 5-(difluorometil)-1'-(2-{4-[(*cis*) o (*trans*)-3-hidroxi-1-metanosulfonilciclobutil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 281), y 5-(difluorometil)-1'-(2-{4-[(*trans*) o (*cis*)-3-hidroxi-1-metanosulfonilciclobutil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 282)



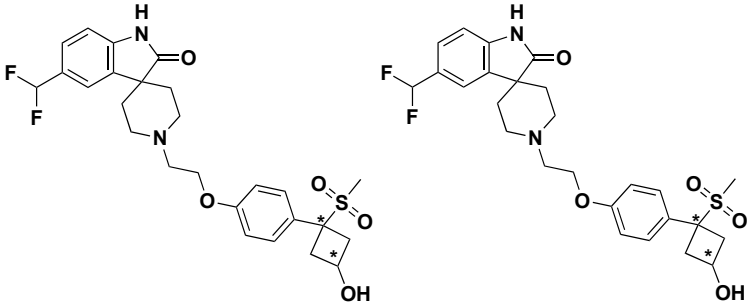
Paso 1: 5-(difluorometil)-1'-{2-[4-(3-hidroxi-1-metanosulfonilciclobutil)fenoxi]etil}-1,2-

dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 280),



[1228] A una solución de metanosulfonato de 2-[4-(3-hidroxi-1-metanosulfonilciclobutil)fenoxi]etilo (**Ejemplo 54, Paso 6,** 202 mg, 0,554 mmol) y 5-(difluorometil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-1**, 160 mg, 554 mmol, sal de HCl) en MeCN (3 mL) se le añadió $NaHCO_3$ (94,0 mg, 1,11 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se removieron los sólidos mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Waters XBridge C_{18}, 20–50% MeCN:10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 5-(difluorometil)-1'-{2-[4-(3-hidroxi-1-metanosulfonilciclobutil)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 280**). MS = 521,2 $[M+H]^+$.

Paso 2: 5-(difluorometil)-1'-(2-{4-[(*cis*) o (*trans*)-3-hidroxi-1-metanosulfonilciclobutil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 281), y 5-(difluorometil)-1'-(2-{4-[(*trans*) o (*cis*)-3-hidroxi-1-metanosulfonilciclobutil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 282)

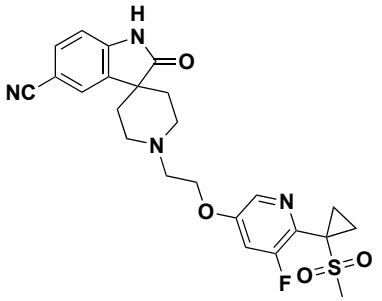


[1229] 5-(difluorometil)-1'-(2-{4-[(*cis*) o (*trans*)-3-hidroxi-1-metanosulfonilciclobutil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona se purificó mediante SFC quiral preparativa (Daicel Chiralpak AD-3, 40% isopropanol con 0,1% NH_4OH en CO_2). El primer isómero de elución del compuesto del título, **Compuesto 281**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 10,63 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,09 – 6,81 (m, 4H), 5,49 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,18 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,90 – 3,76 (m, 1H), 2,95 (s, 2H), 2,89 – 2,81 (m, 4H), 2,75 – 2,67 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 1,87 – 1,77 (m, 2H), 1,75 – 1,62 (m, 2H). MS = 521,2 $[M+H]^+$. El segundo isómero de elución del compuesto del título, **Compuesto 282**): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,63 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,10 – 6,82 (m, 4H), 5,33 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,38 – 4,28 (m, 1H), 4,16 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,32 – 3,23 (m, 2H), 2,99 – 2,90 (m, 2H), 2,86 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,45 – 2,37 (m, 2H), 1,87 – 1,78 (m,

2H), 1,70 (s, 2H). MS = 521,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 63

1'-(2-{[5-fluoro-6-(1-metanosulfonilciclopropil)piridin-3-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo (Compuesto 283)



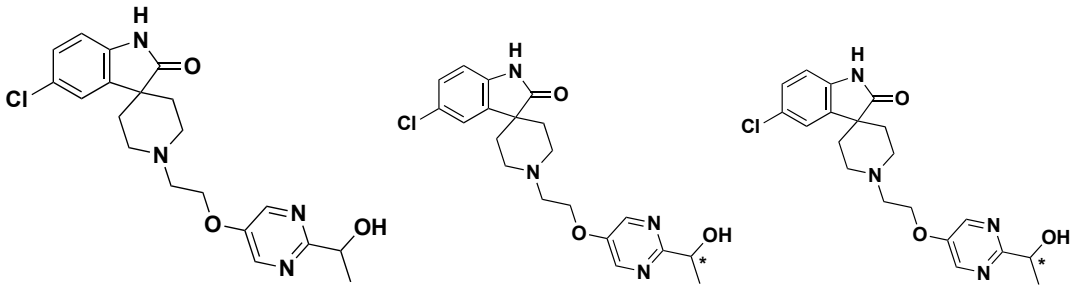
[1230] A una solución de 5-(2-bromoetoxi)-3-fluoro-2-(1-metanosulfonilciclopropil)piridina (**Intermediario A-87**, 90,0 mg, 0,266 mmol) y 2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo (**Intermediario B-9**, 78,0 mg, 0,293 mmol, sal de HCl) en MeCN (1,5 mL) se le añadió $NaHCO_3$ (112 mg, 1,33 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 15 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, los sólidos se removieron mediante filtración y el filtrado se purificó mediante TLC preparativa de fase normal (SiO_2, EtOAc:MeOH = 10:1) para dar 1'-(2-{[5-fluoro-6-(1-metanosulfonilciclopropil)piridin-3-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo (**Compuesto 283**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,87 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,68 – 7,54 (m, 2H), 7,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,93 – 2,83 (m, 4H), 2,74 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,84 – 1,69 (m, 6H), 1,39 – 1,36 (m, 2H). MS = 485,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 64

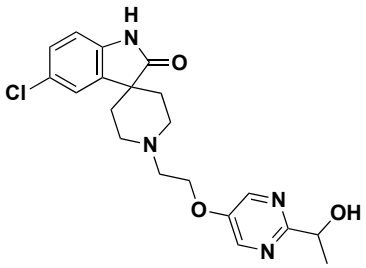
5-cloro-1'-(2-{[2-(1-hidroxietil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 284),

5-cloro-1'-[2-({2-[(1*S*) o (1*R*)-1-hidroxietil]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 285)

y 5-cloro-1'-[2-({2-[(1*R*) o (1*S*)-1-hidroxietil]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 286)

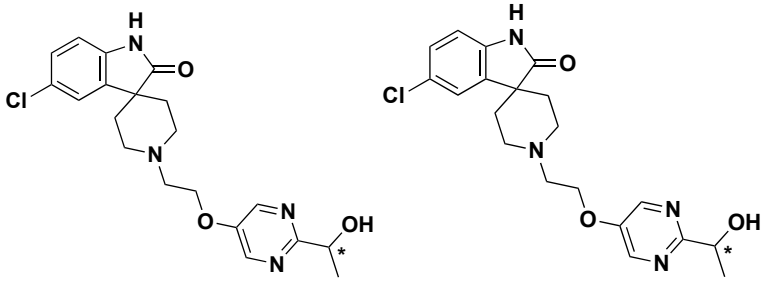


Paso 1: 5-cloro-1'-(2-{[2-(1-hidroxietil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona



[1231] Una mezcla de 1-[5-(2-bromoetoxi)pirimidin-2-il]etan-1-ol (**Intermediario A-86**, 90,0 mg, 0,364 mmol), 5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, 91,0 mg, 0,382 mmol, sal de HCl) y $NaHCO_3$ (153 mg, 1,82 mmol) en MeCN (5 mL) en una atmósfera de N_2 se agitó a 80°C durante 15 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se removieron los sólidos mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 4 g, 0–20 % de MeOH:EtOAc) para dar 5-cloro-1'-(2-{[2-(1-hidroxietil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 284**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,49 (s, 1H), 8,55 (s, 2H), 7,50 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 8,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,10 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,78 – 4,72 (m, 1H), 4,30 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,92 – 2,65 (m, 4H), 2,71 – 2,69 (m, 2H), 1,78 – 1,70 (m, 4H), 1,38 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). MS = 403,2 $[M+H]^+$.

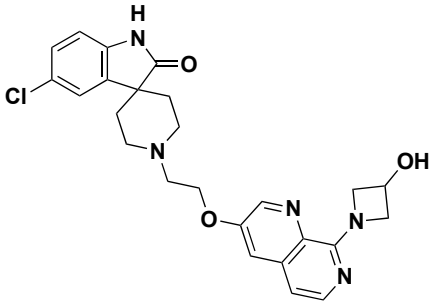
Paso 2: 5-cloro-1'-[2-({2-[(1*S*) o (1*R*)-1-hidroxietil]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 285) y 5-cloro-1'-[2-({2-[(1*R*) o (1*S*)-1-hidroxietil]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 286)



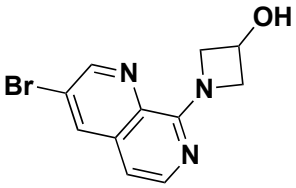
[1232] 5-cloro-1'-(2-{[2-(1-hidroxetil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (100 mg, 0,248) se separó por SFC quiral preparativo (Daicel Chiralpak IC-3, 55% MeOH con 0,1% NH_4OH en CO_2). El primer enantiómero de elución del compuesto del título, **Compuesto 285**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,48 (s, 1H), 8,55 (s, 2H), 7,50 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 8,4 Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,10 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,80 – 4,71 (m, 1H), 4,30 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,95 – 2,85 (m, 4H), 2,72 – 2,66 (m, 2H), 1,82 – 1,75 (m, 2H), 1,73 – 1,66 (m, 2H), 1,39 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). MS = 403,2 $[M+H]^+$. El segundo enantiómero de elución del compuesto del título, **Compuesto 286**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,48 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 8,4 Hz, 2,0 Hz, 1H), 5,10 (dd, *J* = 5,6 Hz, 2,0 Hz, 1H), 4,80 – 4,71 (m, 1H), 4,30 (t, *J* = 4,0 Hz, 2H), 2,94 – 2,84 (m, 4H), 2,73 – 2,67 (m, 2H), 1,81 – 1,66 (m, 4H), 1,39 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). MS = 403,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 65

5-cloro-1'-(2-{[8-(3-hidroxiazetidin-1-il)-1,7-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 314)

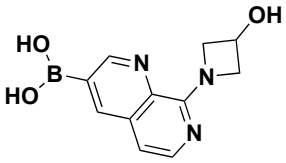


Paso 1: 1-(3-bromo-1,7-naftiridin-8-il)azetidin-3-ol



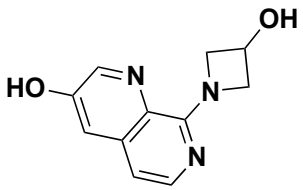
[1233] Una mezcla de 3-bromo-8-cloro-1,7-naftiridina (500 mg, 2,05 mmol), azetidin-3-ol (270 mg, 2,46 mmol) y diisopropiletilamina (663 mg, 5,13 mmol) en DMF (5 mL) se agitó a 50 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (10 mL) y después se añadió H_2O (20 mL) Un sólido precipitado se recogió mediante filtración, y se secó al vacío para dar 1-(3-bromo-1,7-naftiridin-8-il)azetidin-3-ol, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS = 280,0 / 282,0 $[M+H]^+$.

Paso 2: ácido [8-(3-hidroxiazetidin-1-il)-1,7-naftiridin-3-il]borónico



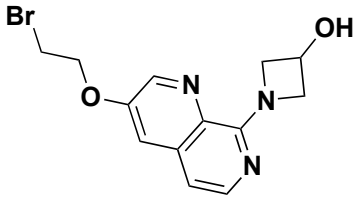
[1234] Una mezcla de 1-(3-bromo-1,7-naftiridin-8-il)azetidin-3-ol (250 mg, 0,892 mmol), bis(pinacolato)diboro (272 mg, 1,07 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (36,0 mg, 0,045 mmol) y KOAc (219 mg, 2,21 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) se purgó con N_2 durante 10 min, después se agitó a 90 °C en N_2 durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró en almohadilla de celite, y después se lavó con EtOAc (30 mL). El filtrado se concentró al vacío para dar ácido [8-(3-hidroxiazetidin-1-il)-1,7-naftiridin-3-il]borónico, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS = 246,2 $[M+H]^+$.

Paso 3: 8-(3-hidroxiazetidin-1-il)-1,7-naftiridin-3-ol



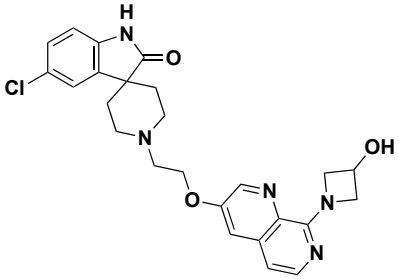
[1235] Ácido [8-(3-hidroxiazetidin-1-il)-1,7-naftiridin-3-il]borónico (0,892 mmol) se disolvió en MeOH (5 mL) y se enfrió a 0 °C. Después se añadió gota a gota 30% H_2O_2 en H_2O (0,228 mL, 2,23 mmol) . La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se concentró al vacío para dar 8-(3-hidroxiazetidin-1-il)-1,7-naftiridin-3-ol, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS = 218,1 $[M+H]^+$.

Paso 4: 1-(3-(2-bromoetoxi)-1,7-naftiridin-8-il)azetidin-3-ol



[1236] Una mezcla de 8-(3-hidroxiazetidin-1-il)-1,7-naftiridin-3-ol (220 mg, 1,01 mmol) y Cs_2CO_3 (660 mg, 2,03 mmol) en 1,2-dibromoetano (3,50 mL, 40,5 mmol) y DMF (1 mL) se agitó a 90 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró en almohadilla de celite. El filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 25 g, 0–10 % de MeOH/DCM) para dar 1-[3-(2-bromoetoxi)-1,7-naftiridin-8-il]azetidin-3-ol. MS = 324,1 / 326,1 $[M+H]^+$.

Paso 5: 5-cloro-1'-(2-{[8-(3-hidroxiazetidin-1-il)-1,7-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 314)

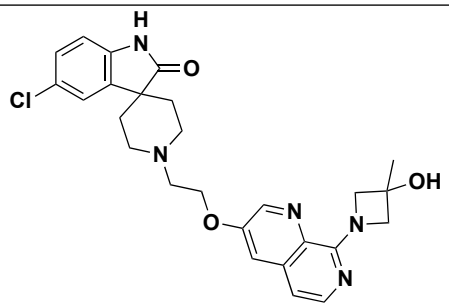
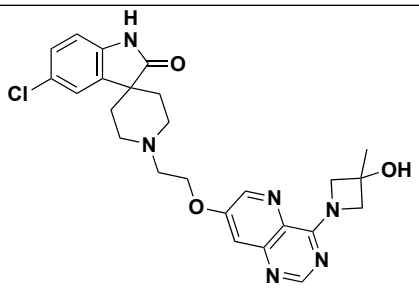
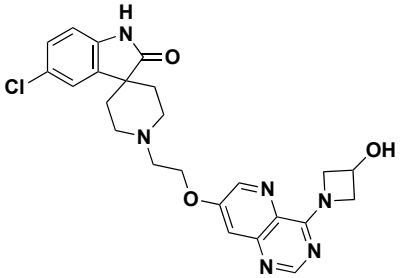


[1237] Una mezcla de 1-[3-(2-bromoetoxi)-1,7-naftiridin-8-il]azetidin-3-ol (45,0 mg, 0,139 mmol), 5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, 39,8 mg, 0,146 mmol, sal de HCl), K_2CO_3 (48,0 mg, 0,347 mmol) y KI (12,0 mg, 0,069 mmol) in DMF (1,0 mL) se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró en almohadilla de celite. El filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex Kinetex C_{18}, 5–50% MeCN en H_2O con modificador de 0,1% NH_4OH) para dar 5-cloro-1'-(2-{[8-(3-hidroxiazetidin-1-il)-1,7-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 314**). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10,42 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 8,2 Hz, 2,1 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,53 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,54 – 4,49 (m, 3H), 4,24 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,03 – 3,99 (m, 2H), 2,92 – 2,83 (m, 4H), 2,70 – 2,61 (m, 2H), 1,78 – 1,60 (m, 4H). MS = 480,2 $[M+H]^+$.

[1238] El siguiente compuesto en la **Tabla 38.2** se preparó según procedimientos similares a los descritos

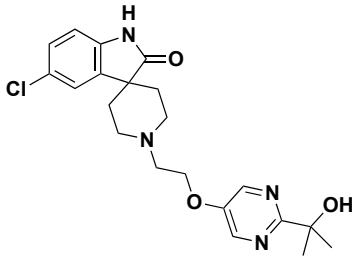
para el **Compuesto 314** usando los materiales de partida apropiados.

Tabla 38.2

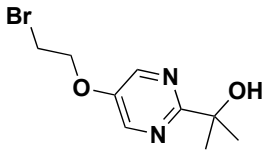
Núm.	Estructura	Nombre IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$
306		5-cloro-1'-(2-{[8-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-1,7-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 494,2 Encontrado 494,2
364		5-cloro-1'-(2-{[4-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)pirido[3,2-d]pirimidin-7-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 495,2 Encontrado 495,2
366		5-cloro-1'-(2-{[4-(3-hidroxiazetidin-1-il)pirido[3,2-d]pirimidin-7-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 481,2 Encontrado 481,2

Ejemplo 66

5-cloro-1'-(2-{[2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 305)

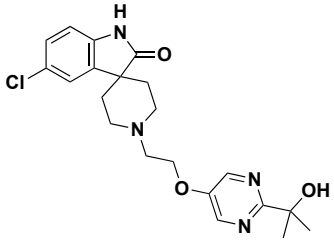


Paso 1: 2-(5-(2-bromoetoxi)pirimidin-2-il)propan-2-ol



[1239] Una mezcla de 2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-5-ol (120 mg, 0,778 mmol) y Cs_2CO_3 (507 mg, 1,56 mmol) en 1,2-dibromoetano (2,7 mL, 31,5 mmol) y DMF (0,3 mL) se agitó a 90 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró en almohadilla de celite, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 25 g, 0–70 % EtOAc/Hexano) para dar 2-[5-(2-bromoetoxi)pirimidin-2-il]propan-2-ol. MS = 261,1 / 263,1 $[M+H]^+$.

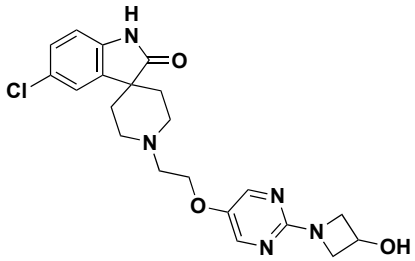
Paso 2: 5-cloro-1'-(2-{[2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 305)



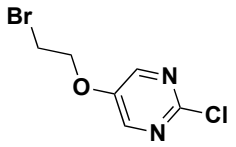
[1240] Una mezcla de 2-[5-(2-bromoetoxi)pirimidin-2-il]propan-2-ol (51,0 mg, 0,195 mmol), 5-cloro-1H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, 58,7 mg, 0,215 mmol, sal de HCl), K_2CO_3 (67,0 mg, 0,488 mmol), y KI (16 mg, 0,098 mmol) en DMF (2,0 mL) se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró en almohadilla de celite. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (5–40% MeCN in H_2O con modificador de ácido fórmico al 0,1%) para dar 5-cloro-1'-(2-{[2- (2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 305**). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10,47 (s, 1H), 8,50 (s, 2H), 7,45 – 7,41 (m, 1H), 7,19 (dd, *J* = 8,3 Hz, 2,1 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,32 – 4,28 (m, 2H), 3,11 – 2,47 (m, 6H), 2,00 – 1,48 (m, 4H), 1,41 (s, 6H). MS = 417,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 67

5-cloro-1'-(2-{[2-(3-hidroxiazetidin-1-il)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 301)

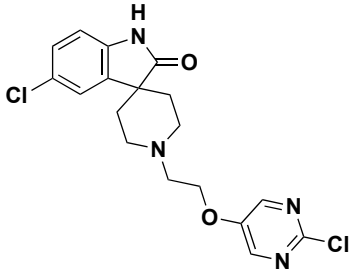


Paso 1: 5-(2-bromoetoxi)-2-cloropirimidina



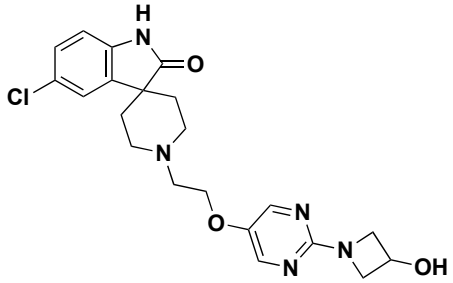
[1241] A una solución de 2-cloropirimidin-5-ol (1,00 g, 7,66 mmol) en DMF (7,7 mL) se le añadió 1,2-dibromoetano (15,3 mL, 194 mmol) y Cs_2CO_3 (7,49 g, 23,0 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró en almohadilla de celite, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 50 g, 0–100 % EtOAc/Hexanos) para dar 5-(2-bromoetoxi)-2-cloropirimidina como un aceite amarillo. MS = 237,0 $[M+H]^+$.

Paso 2: 5-cloro-1'-{2-[(2-cloropirimidin-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona



[1242] A un vial se le añadió 5-(2-bromoetoxi)-2-cloropirimidina (1,23 g, 3,13 mmol), 5-cloro-1H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, 1,34 g, 4,92 mmol, sal de HCl), K_2CO_3 (2,15 g, 15,5 mmol), KI (860 mg, 5,18 mmol) y DMF (17,3 mL). La mezcla se agitó a 65 °C durante 4 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con H_2O (100 mL). Los sólidos resultantes se aislaron mediante filtración y se secaron al vacío para dar 5-cloro-1'-{2-[(2-cloropirimidin-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. MS = 393,2 $[M+H]^+$.

Paso 3: 5-cloro-1'-(2-{[2-(3-hidroxiazetidin-1-il)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 301)

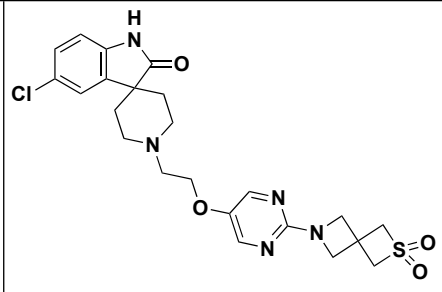
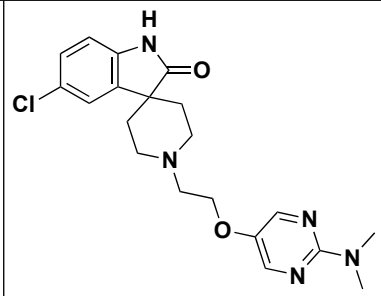
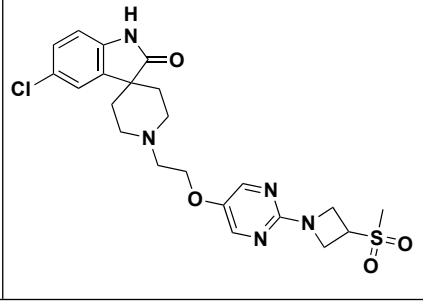


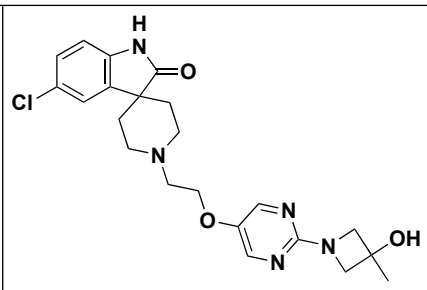
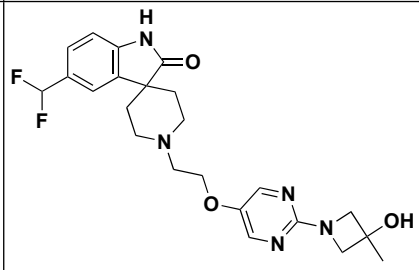
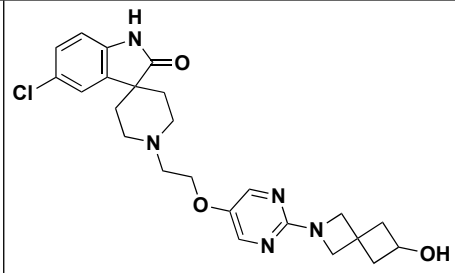
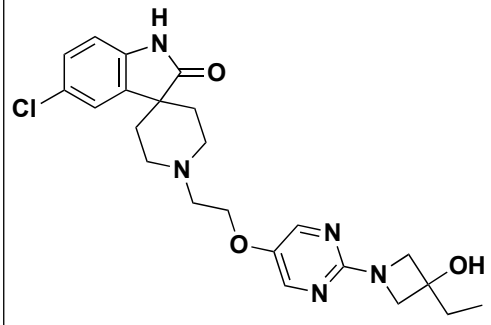
[1243] A un vial para microondas se le añadió azetidin-3-ol (63,0 mg, 0,575 mmol, sal de HCl), 5-cloro-1'-{2-[(2-cloropirimidin-5-il)oxi]etil}-1,2 -dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (75,0 mg, 0,191 mmol), DMSO (0,38 mL) y TEA (0,058 g, 0,572 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 1 h bajo irradiación con microondas (absorción normal). La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con H_2O (1 mL) y MeCN (1 mL). La mezcla se purificó mediante cromatografía de fase inversa C_{18} (cartucho Biotage

SFär C_{18} Duo, 5–50% MeCN en H_2O con modificador 0,1% NH_4OH) para dar 5-cloro-1'-(2-{[2-(3-hidroxiazetidin-1-il)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 301**). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10,48 (s, 1H), 8,21 (s, 2H), 7,50 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 8,3 Hz, 2,1 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,61 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,56 – 4,49 (m, 1H), 4,18 – 4,08 (m, 4H), 3,74 – 3,68 (m, 2H), 2,93 – 2,86 (m, 2H), 2,80 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,70 – 2,62 (m, 2H), 1,80 – 1,66 (m, 4H). MS = 430,2 $[M+H]^+$.

[1244] Los siguientes compuestos en la **Tabla 38.4** se prepararon según procedimientos similares a los descritos para el **Compuesto 301** usando los materiales de partida apropiados.

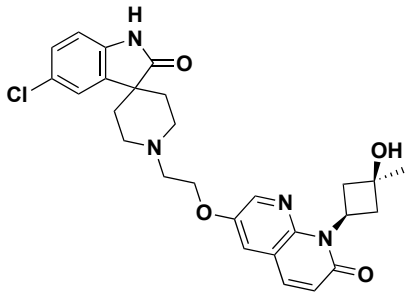
Tabla 38.4

Núm.	Estructura	Nombre IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$	Intermediario usado
304		6-[5-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)pirimidin-2-il]-2λ⁶-tia-6-azaspiro[3.3]heptano-2,2-diona	Calculado 504,1 Encontrado 504,2	**B-4**
303		5-cloro-1'-(2-{[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 402,2 Encontrado 402,2	**B-4**
302		5-cloro-1'-(2-{[2-(3-metanosulfonilazetidin-1-il)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 492,1 Encontrado 492,1	**B-4**

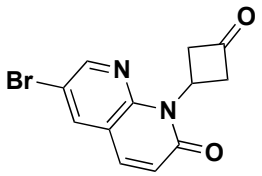
300		5-cloro-1'-(2-{[2-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 444,2 Encontrado 444,2	**B-4**
395		5-(difluorometil)-1'-(2-{[2-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 460,2 Encontrado 460,2	**B-1**
396		5-cloro-1'-{2-[(2-{6-hidroxi-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il}pirimidin-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 470,0 Encontrado 470,2	**B-4**
397		5-cloro-1'-(2-{[2-(3-etil-3-hidroxiazetidin-1-il)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 458,2 Encontrado 458,2	**B-4**

Ejemplo 68

5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 323)

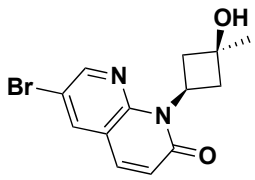


Paso 1: 6-bromo-1-(3-oxociclobutil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona



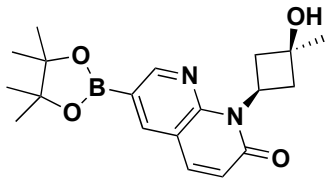
[1245] Una mezcla de 6-bromo-1-(3-oxociclobutil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona (5,00 g, 22,2 mmol) y K_2CO_3 (4,61 g, 33,3 mmol) en DMF (50 mL) se agitó a 50 °C durante 1 h en una atmósfera de N_2. Se añadió 3-bromociclobutanona (4,63 g, 31,1 mmol) a la mezcla, que se agitó durante 13 h adicionales. Después de enfriar a 0°C, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 60 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar 6-bromo-1-(3-oxociclobutil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona, que se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. MS = 293,0 / 295,0 $[M+H]^+$.

Paso 2: 6-bromo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona



[1246] A un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con una barra de agitación magnética y un termómetro se le añadió 6-bromo-1-(3-oxociclobutil)-1,8-naftiridin-2-ona (6,30 g, 21,5 mmol) y THF (65 mL). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió gota a gota MeMgBr 3,0 M en 2-MeTHF (7,88 mL, 23,6 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 2 h, la mezcla de reacción se inactivó mediante adición de solución de NH_4Cl acuoso saturado (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (cartucho Biotage 40 g, 0–100% EtOAc:éter de petróleo). El producto bruto resultante se trituró con EtOAc/éter de petróleo 1:5 para dar 6-bromo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona. MS = 309,1 / 311,1 $[M+H]^+$.

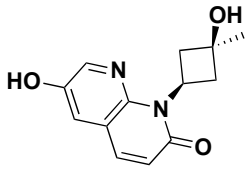
Paso 3: 1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona



[1247] A una solución de 6-bromo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona (3,48 g, 11,3 mmol) en 1,4-dioxano (40 mL) se le añadió bis(pinacolato)diboro (4,29 g, 16,9 mmol), KOAc (2,76 g, 28,1 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (412 mg, 0,563 mmol). La mezcla se desgasificó y se purgó con N_2 (3x), y después la mezcla se agitó a 80°C durante 16 h en una atmósfera de N_2. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante

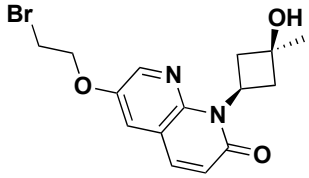
cromatografía flash en gel de sílice (cartucho Biotage 40 g, 0–100% EtOAc/éter de petróleo) para dar 1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona.

Paso 4: 6-hidroxi-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona



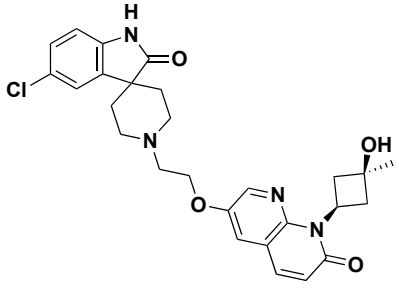
[1248] A una solución de 1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona (3,10 g, 8,70 mmol) en THF (15 mL) y H_2O (15 mL) se le añadió Oxone (3,74 g, 6,09 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción a 0°C se inactivó mediante adición de Na_2SO_3 acuoso saturado (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar 6-hidroxi-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS = 247,2 $[M+H]^+$.

Paso 5: 6-(2-bromoetoxi)-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona



[1249] A una solución de 6-hidroxi-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona (2,40 g, 9,75 mmol) en MeCN (25 mL) se le añadió K_2CO_3 (5,39 g, 39,0 mmol) y 1,2-dibromoetano (29,4 mL, 390 mmol). La mezcla se agitó a 65 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía flash en sílice gel (cartucho Biotage 40 g, 0–100% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 6-(2-bromoetoxi)-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona. MS = 353,1 / 355,1 $[M+H]^+$.

Paso 6: 5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 323)

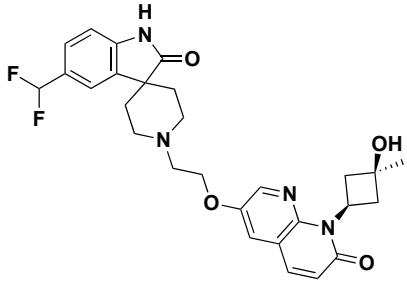
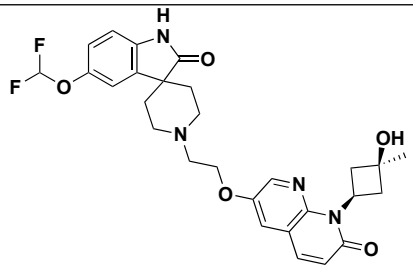


[1250] A una solución de 6-(2-bromoetoxi)-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona (1,00 g, 2,83 mmol) en MeCN (12 mL) se le añadió $NaHCO_3$ (951 mg, 11,3 mmol) y 5-cloro-1H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, 851 mg, 3,11 mmol, sal de HCl). La mezcla se agitó a

80 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró, y los residuos de filtración se lavaron con H_2O (10 mL). Los residuos de filtración se secaron al vacío para dar 5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 323**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,48 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,88 – 7,82 (m, 2H), 7,49 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 8,4 Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,35 – 5,24 (m, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,26 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,00 – 2,88 (m, 6H), 2,74 – 2,65 (m, 2H), 2,43 – 2,36 (m, 2H), 1,82 – 1,67 (m, 4H), 1,33 (s, 3H). MS = 509,1 $[M+H]^+$.

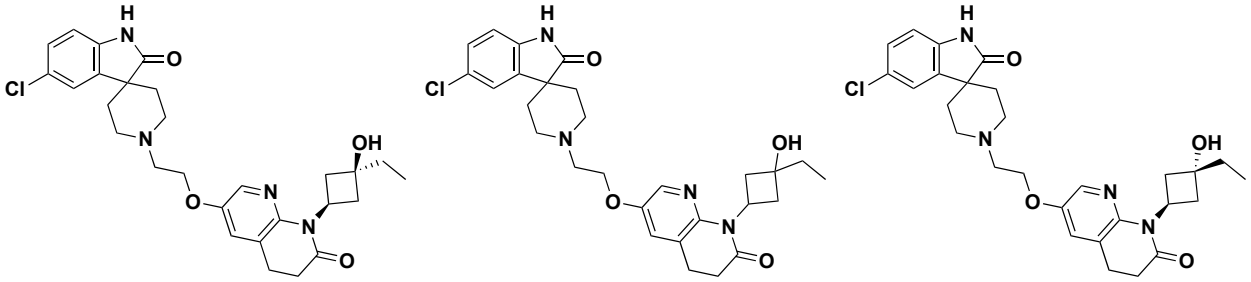
[1251] Los siguientes compuestos en la **Tabla 38.5** se prepararon según procedimientos similares a los descritos para el **Compuesto 323** usando los materiales de partida apropiados.

Tabla 38.5

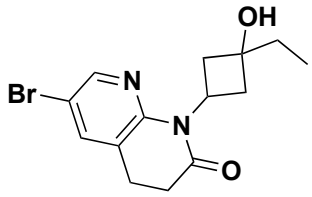
Núm.	Estructura	Nombre IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$	Intermediario usado
324		5-(difluorometil)-1'-[2-({7-oxo-8-*[(cis)*-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 525,2 Encontrado 525,2	B-1
325		5-(difluorometoxi)-1'-[2-({7-oxo-8-*[(cis)*-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 541,2 Encontrado 541,3	B-2

Ejemplo 69

5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(*cis*)-3-etil-3-hidroxiciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 321), 5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(3-etil-3-hidroxiciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 318), y 5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(*trans*)-3-etil-3-hidroxiciclobutil]-5,6,7,8- tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 290)

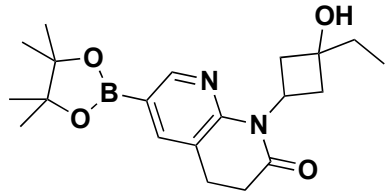


Paso 1: 6-bromo-1-(3-etil-3-hidroxiciclobutil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona



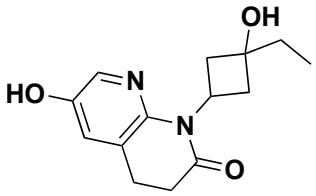
[1252] A una solución a 0 °C de 6-bromo-1-(3-oxociclobutil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona (**Procedimiento para el Intermediario A-79, Paso 1**, 5,00 g, 16,9 mmol) en THF (100 mL) en atmósfera de N_2 se le añadió 3,0 M EtMgBr en 2-MeTHF (8,47 mL, 25,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH_4Cl acuoso saturado (80 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 12 g, 0–80% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 6-bromo-1-(3-etil-3-hidroxiciclobutil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona. MS **=** 325,1 / 327,1 $[M+H]^+$.

Paso 2: 1-(3-etil-3-hidroxiciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona



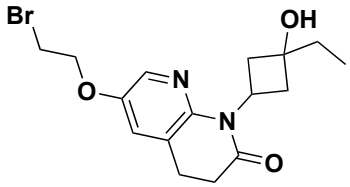
[1253] A una solución de 6-bromo-1-(3-etil-3-hidroxiciclobutil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona (1,40 g, 4,31 mmol) y bis(pinacolato)diboro (1,20 g, 4,74 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) se le añadió KOAc (1,27 g, 12,9 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (352 mg, 0,431 mmol). La mezcla se purgó con N_2 (3x), y después la mezcla se agitó a 80°C durante 16 h en una atmósfera de N_2. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 1-(3-etil-3-hidroxiciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS **=** 373,2 $[M+H]^+$.

Paso 3: 1-(3-etil-3-hidroxiciclobutil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona



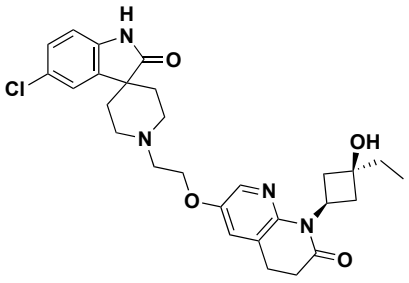
[1254] A una solución a 0 °C de 1-(3-etil-3-hidroxiciclobutil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona (1,60 g, 4,30 mmol) en acetona (40 mL) y H_2O (5 mL) se le añadió Oxone (2,91 g, 4,73 mmol), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se diluyó con H_2O (40 mL) y se extrajo con EtOAc (4 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía flash en sílice gel (cartucho Isco 12 g, 0–100% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 1-(3-etil-3-hidroxiciclobutil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona. MS = 263,2 $[M+H]^+$.

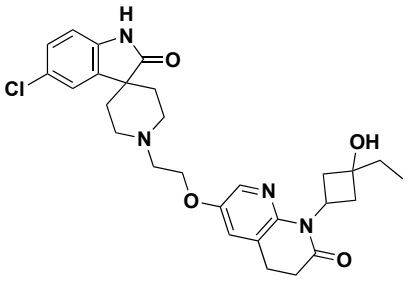
Paso 4: 6-(2-bromoetoxi)-1-(3-etil-3-hidroxiciclobutil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona



[1255] A una solución de 1-(3-etil-3-hidroxiciclobutil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona (400 mg, 1,52 mmol) en MeCN (0,5 mL) y 1,2-dibromoetano (4,60 mL, 61,0 mmol) se le añadió K_2CO_3 (422 mg, 3,05 mmol). La mezcla después se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 8 g, 0–100% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 6-(2-bromoetoxi)-1-(3-etil-3-hidroxiciclobutil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona. MS **=** 369,1 / 371,1 $[M+H]^+$.

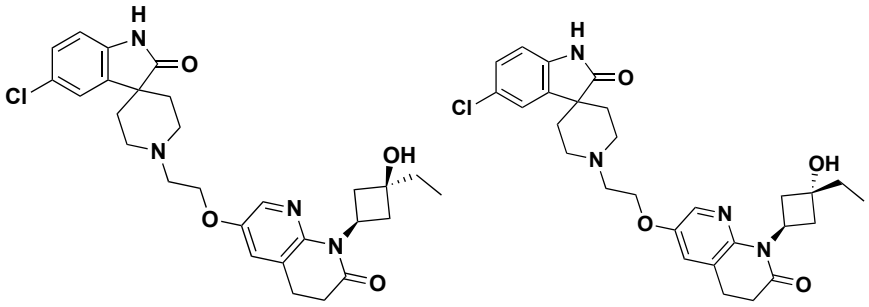
Paso 5: 5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(*cis*)-3-etil-3-hidroxiciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 321) y 5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(3-etil-3-hidroxiciclobutil]-5,6,7,8- tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 318)





[1256] A una solución de 6-(2-bromoetoxi)-1-(3-etil-3-hidroxiciclobutil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona (250 mg, 0,677 mmol) y 5-cloro-1H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, 203 mg, 0,745 mmol, sal de HCl) en MeCN (5 mL) se le añadió $NaHCO_3$ (228 mg, 2,71 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Waters Xbridge OBD C_{18}, 25–55% MeCN:10 mM NH_4HCO_3 en H_2O). No se obtuvo la separación inicial de los productos mayoritarios (cis) y minoritarios (trans). Las primeras fracciones de elución del producto proporcionó 5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(*cis*)-3-etil-3-hidroxiciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 321**): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,48 (s, 1H), 7,94 (t, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,25 – 7,22 (m, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,22 – 4,16 (m, 3H), 2,92 – 2,78 (m, 6H), 2,69 – 2,65 (m, 2H), 2,50 – 2,49 (m, 4H), 2,27 – 2,26 (m, 2H), 1,78 – 1,72 (m, 4H), 1,51 – 1,49 (m, 2H), 0,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS = 525,2 $[M+H]^+$. Las fracciones restantes fueron una mezcla de productos cis y trans, proporcionando 5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(3-etil-3-hidroxiciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 318**)**:** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,48 (s, 1H), 7,95 – 7,94 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,50 – 7,38 (m, 1H), 7,25 – 7,22 (m, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,39 – 5,28 (m, 0,3H), 4,67 – 4,61 (m, 1H), 4,24 – 4,16 (m, 2,6H), 2,92 – 2,78 (m, 6H), 2,69 – 2,54 (m, 6H), 2,27 – 2,12 (m, 2H), 1,78 – 1,72 (m, 4H), 1,51 – 1,49 (m, 2H), 0,88 – 0,81 (m, 3H). MS = 525,2 $[M+H]^+$.

Paso 6: 5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(*cis*)-3-etil-3-hidroxiciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 321) y 5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(*trans*)-3-etil-3-hidroxiciclobutil]-5,6,7,8- tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 290)

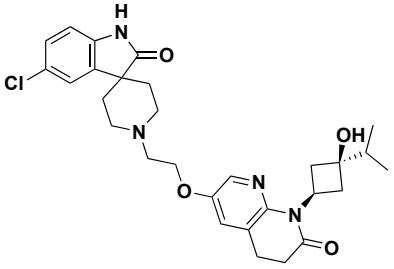
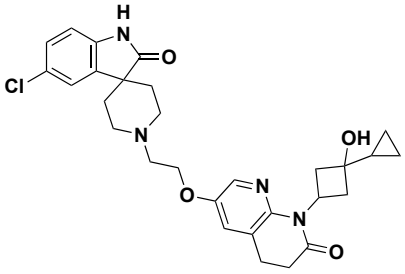
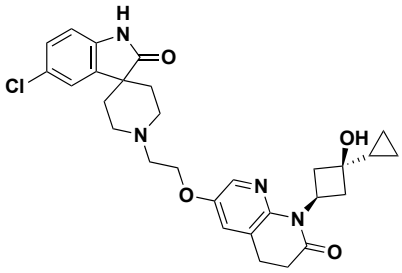
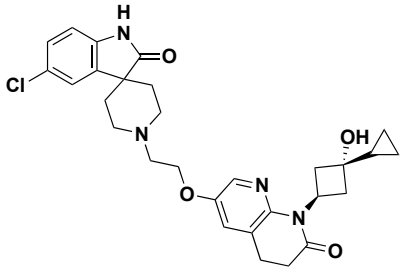


[1257] 5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(3-etil-3-hidroxiciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 318**, 220 mg, 0,419 mmol) se separó mediante SFC quiral preparativa (columna Daicel Chiralpak AD-3, IPA al 60% con 0,1% NH_4OH en CO_2). El primer diasterómero de elución del compuesto del título, 5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(*cis*)-3-etil-3-hidroxiciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 321**). El segundo diasterómero de elución del compuesto del título, 5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(*trans*)-3-etil-3-hidroxiciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

(Compuesto 290): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,48 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,25 – 7,22 (m, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,37 – 5,28 (m, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,18 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,92 – 2,78 (m, 6H), 2,69 – 2,62 (m, 6H), 2,13 – 2,12 (m, 2H), 1,76 – 1,72 (m, 4H), 1,56 – 1,55 (m, 2H), 0,81 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS = 525,2 $[M+H]^+$.

[1258] Los siguientes compuestos en la **Tabla 38.6** se prepararon según procedimientos similares a los descritos para los **Compuestos 290, 318, y 321** usando los materiales de partida apropiados.

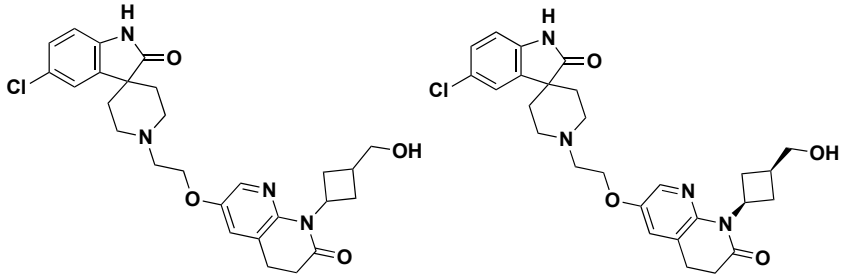
Tabla 38.6

Núm.	Estructura	Nombre IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$	Comentarios	Orden de elución	Columna quiral
317		5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-*[(cis)*-3-hidroxi-3-(propan-2-il)ciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 539,2 Encontrado 539,3	La ruta solo proporcionó isómero cis	n/a	n/a
299		5-cloro-1'-(2-{[8-(3-ciclopropil-3-hidroxiciclobutil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 537,2 Encontrado 537,4	El Paso 5 proporcionó una mezcla de isómeros	n/a	n/a
398		5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(*cis*)-3-ciclopropil-3-hidroxiciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 537,2 Encontrado 537,3	n/a	2.°	Daicel Chiralpak IF
297		5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-*[(trans)-3*-ciclopropil-3-hidroxiciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 537,2 Encontrado 537,1	n/a	1.°	Daicel Chiralpak IF

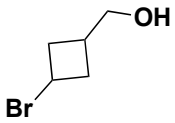
Ejemplo 70

5-cloro-1'-[2-({8-[3-(hidroximetil)ciclobutil]-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona y (Compuesto 326)

5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(*cis*)-3-(hidroximetil)ciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 319)

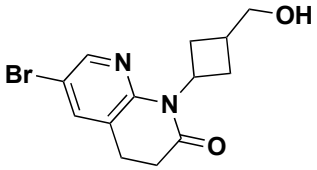


Paso 1: (3-bromociclobutil)metanol



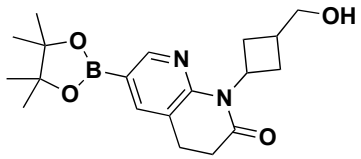
[1259] A una solución a 0 °C de 3-bromociclobutano-1-carboxilato de metilo (5,00 g, 25,9 mmol) en THF (50 mL) en una atmósfera de N_2 se le añadió $LiBH_4$ 4,0 M en THF (9,71 mL, 38,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con NH_4Cl acuoso saturado (150 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 20 g, 0–100% EtOAc/Éter de petróleo) para dar (3-bromociclobutil)metanol. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 8/9 H): δ 4,60 – 4,52 (m, 1H) 3,66 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H) 2,79 – 2,76 (m, 1H) 2,61 – 2,53 (m, 4H)

Paso 2: 6-bromo-1-[3-(hidroximetil)ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona



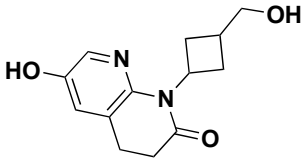
[1260] A una solución de 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona (2,00 g, 8,81 mmol) en DMF (25 mL) se le añadió Cs_2CO_3 (5,74 g, 17,6 mmol), NaI (2,64 g, 17,6 mmol) y (3-bromociclobutil)metanol (2,91 g, 17,6 mmol). La mezcla se agitó a 130 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el residuo se diluyó con H_2O (50 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 20 g, 0–100% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 6-bromo-1-[3-(hidroximetil)ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona. MS = 311,0 / 313,0 $[M+H]^+$.

Paso 3: 1-[3-(hidroximetil)ciclobutil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona



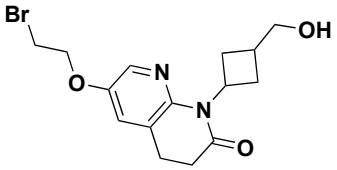
[1261] Una mezcla de 6-bromo-1-[3-(hidroximetil)ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona (900 mg, 2,89 mmol), KOAc (568 mg, 5,78 mmol), bis(pinacolato)diboro (808 mg, 3,18 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (236 mg, 0,289 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 (3x), y luego se agitó a 100 °C durante 16 h en una atmósfera de N_2. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 1-[3-(hidroximetil)ciclobutil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona, que se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. MS = 359,3 $[M+H]^+$.

Paso 4: 6-hidroxi-1-[3-(hidroximetil)ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona



[1262] A una solución a 0°C de 1-[3-(hidroximetil)ciclobutil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona (800 mg, 1,67 mmol, 75% de pureza) en THF (10 mL) y H_2O (3 mL) se le añadió Oxone (2,06 g, 3,35 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó con solución de Na_2SO_3 acuoso saturado **(**10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL), se secó en Na_2SO_4, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 12 g, 0–100% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 6-hidroxi-1-[3-(hidroximetil)ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona. MS = 249,0 $[M+H]^+$.

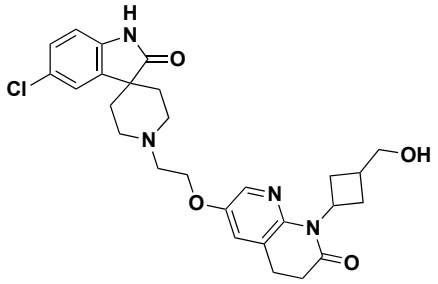
Paso 5: 6-(2-bromoetoxi)-1-[3-(hidroximetil)ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona



[1263] A una solución de 6-hidroxi-1-[3-(hidroximetil)ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona (300 mg, 1,21 mmol) en MeCN (2 mL) se le añadió K_2CO_3 (334 mg, 2,42 mmol) y 1,2-dibromoetano (2,73 mL, 36,3 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío para eliminar MeCN. El residuo se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 4 g, 0–100% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 6-(2-bromoetoxi)-1-[3-(hidroximetil)ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona. MS = 354,9 / 356,9 $[M+H]^+$.

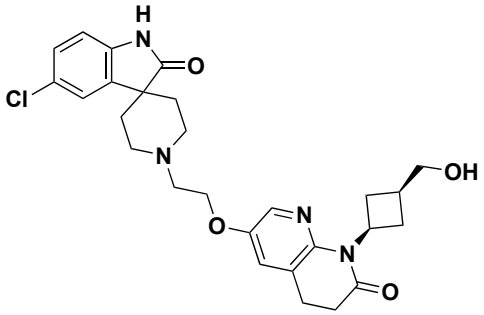
Paso 6: 5-cloro-1'-[2-({8-[3-(hidroximetil)ciclobutil]-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-

1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona y (Compuesto 326)



[1264] A una solución de 6-(2-bromoetoxi)-1-[3-(hidroximetil)ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona (140 mg, 0,394 mmol) en MeCN (3 mL) se le añadió $NaHCO_3$ (66,2 mg, 0,788 mmol) y 5-cloro-1H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, 129 mg, 0,473 mmol, sal de HCl). La mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex C_{18}, 25–45% MeCN con H_2O con modificador 10 mM NH_4HCO_3) para dar 5-cloro-1'-[2-({8-[3-(hidroximetil)ciclobutil]-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona y (**Compuesto 326**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,49 (s, 1H), 7,99 – 7,90 (m, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,82 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,55 – 4,28 (m, 1H), 4,18 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,41 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,92 (t, *J* = 11,2 Hz, 2H), 2,86 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,80 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,73 – 2,67 (m, 2H), 2,48 (s, 2H), 2,36 – 2,24 (m, 4H), 2,15 – 2,02 (m, 1H), 1,83 – 1,67 (m, 4H). MS = 511,1 $[M+H]^+$.

Paso 7: 5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(*cis*)-3-(hidroximetil)ciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 327)

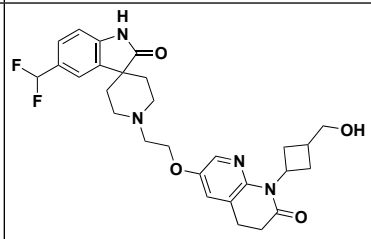
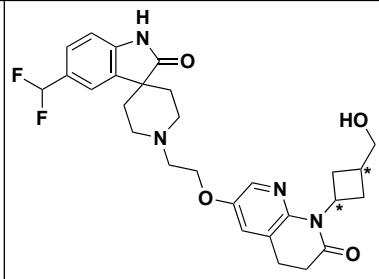
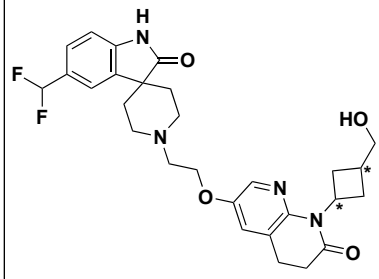
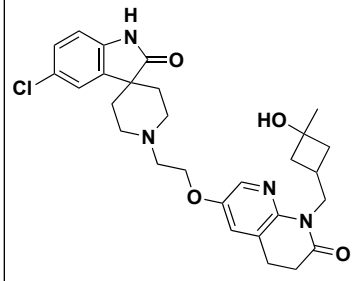
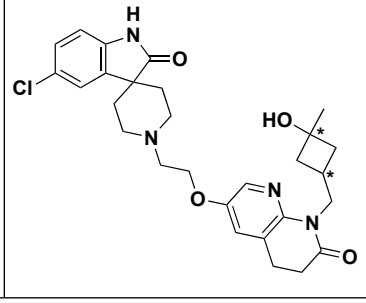


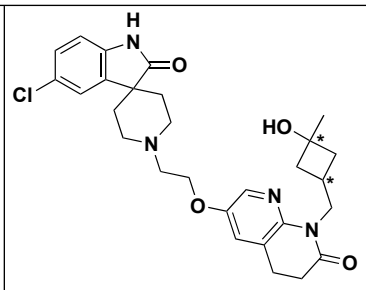
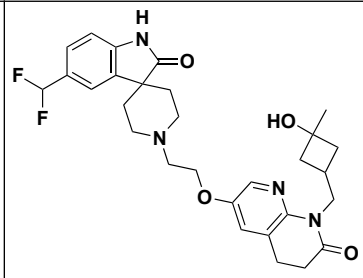
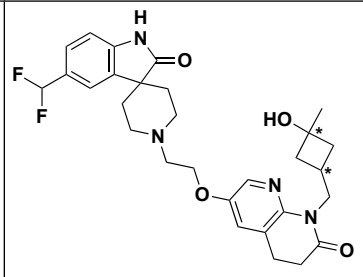
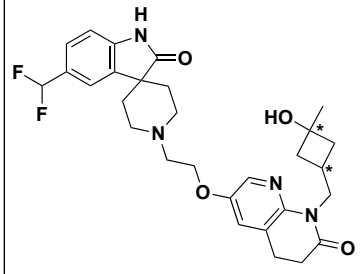
[1265] 5-cloro-1'-[2-({8-[3-(hidroximetil)ciclobutil]-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona se separó mediante SFC quiral preparativa (columna Daicel Chiralcel OX, 60% MeOH con 0,1% NH_4OH en CO_2) para remover trazas de impurezas trans. El primer diasterómero de elución del compuesto del título, 5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(*cis*)-3-(hidroximetil)ciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 319**)**:** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,48 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,83 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,40 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,18 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,41 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,92 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 2,87 – 2,77 (m, 4H), 2,74 – 2,63 (m, 3H), 2,37 – 2,23 (m, 4H), 2,15

– 2,04 (m, 1H), 1,86 – 1,64 (m, 4H). MS = 511,2 $[M+H]^+$.

[1266] Los siguientes compuestos en la **Tabla 38.7** se prepararon según procedimientos similares a los descritos para los **Compuestos 326 y 319** usando los materiales de partida apropiados.

Tabla 38.7

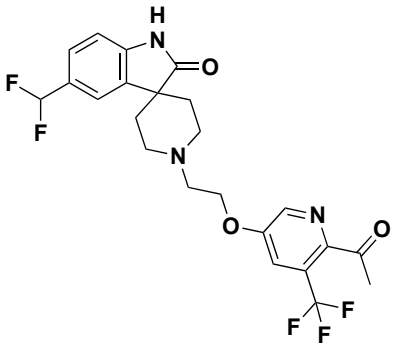
Núm.	Estructura	Nombre IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$	Intermediario usado	Elución Orden	Columna quiral
316		5-(difluorometil)-1'-[2-({8-[3-(hidroximetil)ciclobutil]-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 527,2 Encontrado 527,2	**B-1**	n/a	n/a
309		5-(difluorometil)-1'-[2-({7-oxo-8-*[(cis)* o *(trans)*-3-(hidroximetil)ciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 527,2 Encontrado 527,3	**B-1**	1.°	Daicel Chiralpak IG
310		5-(difluorometil)-1'-[2-({7-oxo-8-*[(trans)* o *(cis)*-3-(hidroximetil)ciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 527,2 Encontrado 527,3	**B-1**	2.°	Daicel Chiralpak IG
327		5-cloro-1'-[2-({8-[(3-hidroxi-3-metilciclobutil)metil]-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 525,2 Encontrado 525,1	**B-4** & **D-1**	n/a	n/a
313		5-cloro-1'-{2-[(7-oxo-8-*{[(cis)* o *(trans)*-3-hidroxi-3-metilciclobutil]metil}-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 525,2 Encontrado 525,3	**B-4** & **D-1**	1.°	Chiralpak IE-3

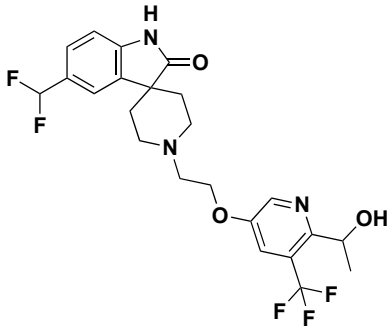
322		5-cloro-1'-{2-[(7-oxo-8-{[(*trans)* o (*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]metil}-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 525,2 Encontrado 525,3	**B-4** & **D-1**	2.°	Chiralpak IE-3
320		5-(difluorometil)-1'-[2-({8-[(3-hidroxi-3-metilciclobutil)metil]-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 541,3 Encontrado 541,3	**B-1** & **D-1**	n/a	n/a
311		5-(difluorometil)-1'-{2-[(7-oxo-8-*{[(cis)* o *(trans)*-3-hidroxi-3-metilciclobutil]metil}-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 541,3 Encontrado 541,1	**B-1** & **D-1**	1.°	Chiralpak IE-3
312		5-(difluorometil)-1'-{2-[(7-oxo-8-*{[(trans)* o *(cis)*-3-hidroxi-3-metilciclobutil]metil}-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 541,3 Encontrado 541,1	**B-1** & **D-1**	2.°	Chiralpak IE-3

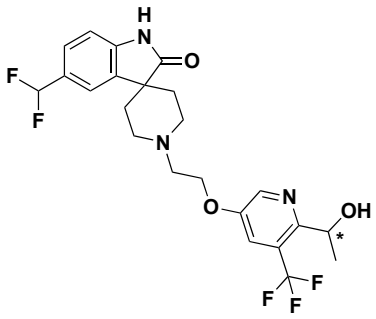
Ejemplo 71

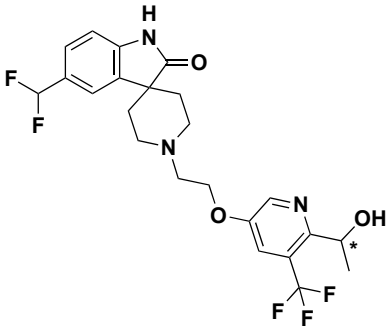
1'-(2-{[6-acetil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}etil)-5-(difluorometil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 295),

5-(difluorometil)-1'-(2-{[6-(1-hidroxietil)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 296), 5-(difluorometil)-1'-[2-({6-[(1*R*) o (1*S*)-1-hidroxietil]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 288), y 5-(difluorometil)-1'-[2-({6-[(1*S*) o (1*R*)-1-hidroxietil]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina]-2-ona (Compuesto 287)

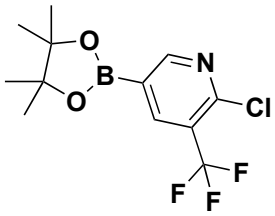






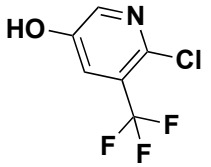


Paso 1: 2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)piridina



[1267] A una solución de 5-bromo-2-cloro-3-(trifluorometil)piridina (5,00 g, 19,2 mmol) en 1,4-dioxano (70 mL) se le añadió bis(pinacolato)diboro (6,83 g, 26,88 mmol), KOAc (4,71 g, 48,0 mmol) y Pd(dppf)Cl_2 (1,40 g, 1,92 mmol). La mezcla se purgó con N_2 (3x), y la mezcla se agitó a 95°C durante 16 h en una atmósfera de N_2.Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, y los residuos de filtración se lavaron con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío para dar 2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)piridina, que se usó en el paso posterior sin purificación adicional.

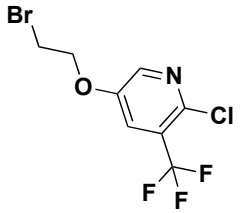
Paso 2: 6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-ol



[1268] A una solución de 2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)piridina (5,00 g, 16,3 mmol) en THF (45 mL) y H_2O (15 mL) se le añadió Oxone (10,00 g, 16,3 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución de Na_2SO_3 acuoso saturado (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante

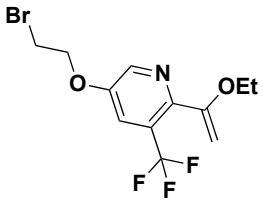
cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 80 g, 0–30% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-ol. MS = 197,9 $[M+H]^+$.

Paso 3: 5-(2-bromoetoxi)-2-cloro-3-(trifluorometil)piridina



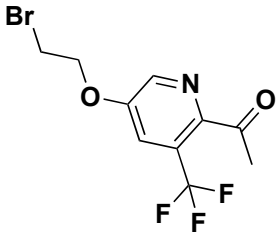
[1269] A una solución de 6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-ol (4,00 g, 20,3 mmol) en MeCN (20 mL) se le añadió K_2CO_3 (14,0 g, 101 mmol) y 1,2-dibromoetano (15,3 mL, 202 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 10 h. Después de enfriar a 0 °C, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (50 mL) y se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 80 g, 0–12% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 5-(2-bromoetoxi)-2-cloro-3-(trifluorometil)piridina. MS = 303,8 / 305,8 $[M+H]^+$.

Paso 4: 5-(2-bromoetoxi)-2-(1-etoxietenil)-3-(trifluorometil)piridina



[1270] A una solución de 5-(2-bromoetoxi)-2-cloro-3-(trifluorometil)piridina (3,00 g, 9,85 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) se le añadió tributil(1-etoxivinil)estanano (4,49 mL, 13,3 mmol) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (691 mg, 0,985 mmol). La mezcla se desgasificó y se purgó con N_2 (3x) y se agitó a 100°C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con KF acuoso saturado (50 mL) y se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró, y el filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 80 g, 0–30% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 5-(2-bromoetoxi)-2-(1-etoxietenil)-3-(trifluorometil)piridina. MS = 340,1 / 342,0 $[M+H]^+$.

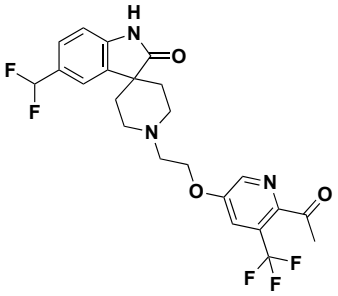
Paso 5: 1-[5-(2-bromoetoxi)-3-(trifluorometil)piridin-2-il]etan-1-ona



[1271] A una solución a 0 °C de 5-(2-bromoetoxi)-2-(1-etoxietenil)-3-(trifluorometil)piridina (3,00 g, 8,82 mmol) en THF (30 mL) se le añadió HCl acuoso 3,0 M (30 mL, 90 mmol). La mezcla se agitó a temperatura

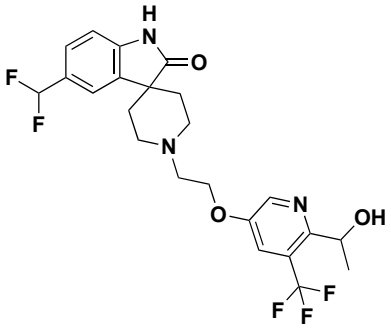
ambiente durante 4 h. La mezcla se ajustó a pH = 7–8 con solución de $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 mL), se secaron en Na_2SO_4, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 40 g, 0–80% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 1-[5-(2-bromoetoxi)-3-(trifluorometil)piridin-2-il]etan-1-ona. MS= 312,0 / 314,0 $[M+H]^+$.

Paso 6: 1'-(2-{[6-acetil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}etil)-5-(difluorometil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 295)



[1272] A una solución de 1-[5-(2-bromoetoxi)-3-(trifluorometil)piridin-2-il]etan-1-ona (500 mg, 1,60 mmol) y 5-(difluorometil)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-1**, 509 mg, 1,76 mmol, sal de HCl) en MeCN (10 mL) se le añadió $NaHCO_3$ (673 mg, 8,01 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex Luna C_{18}, 5–40% MeCN con H_2O con modificador HCl al 0,04 %) para dar 1'-(2-{[6-acetil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}etil)-5-(difluorometil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 295**, sal de HCl). MS = 484,1 $[M+H]^+$.

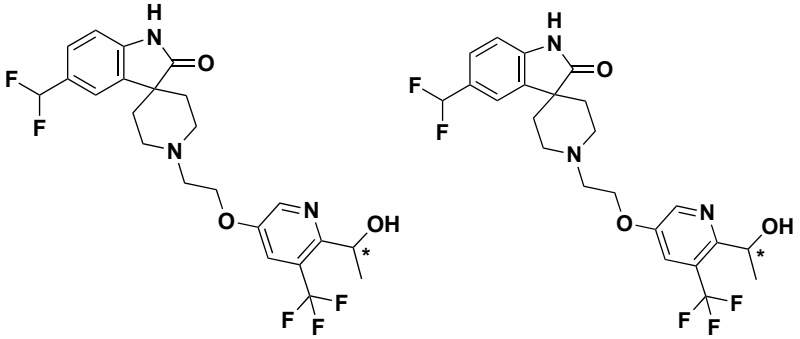
Paso 7: 5-(difluorometil)-1'-(2-{[6-(1-hidroxietil)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 296)



[1273] A una solución a 0 °C de 1'-(2-{[6-acetil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}etil)-5-(difluorometil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 295**, 700 mg, 1,45 mmol) en THF (10 mL) se le añadió $NaBH_4$ (110 mg, 2,91 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se inactivó con la adición gota a gota de H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Waters Xbridge OBD C_{18}, 30–70% MeCN:10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 5-(difluorometil)-1'-(2-{[6-(1-hidroxietil)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}etil)-1,2-

dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 296**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,62 (s, 1H), 8,61 – 8,60 (m, 1H), 7,69 – 7,65 (m, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,09 – 7,81 (m, 2H), 5,12 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,98 – 4,95 (m, 1H), 4,34 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,96 – 2,93 (m, 2H), 2,90 – 2,87 (m, 2H), 2,72 – 2,70 (m, 2H), 1,82 – 1,80 (m, 2H), 1,69 – 1,67 (m, 2H), 1,38 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). MS= 486,1 $[M+H]^+$.

Paso 8: 5-(difluorometil)-1'-[2-({6-[(1*R*) o (1*S*)-1-hidroxietil]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 288) y 5-(difluorometil)-1'-[2-({6-[(1*S*) o (1*R*)-1-hidroxietil]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 287)

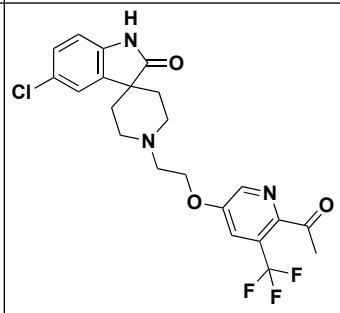
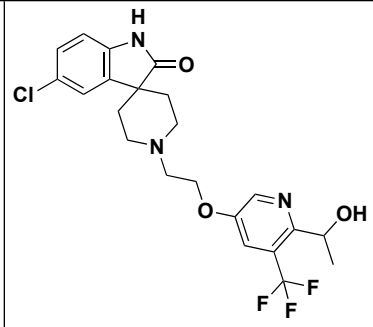
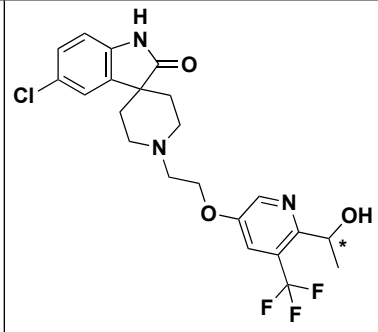
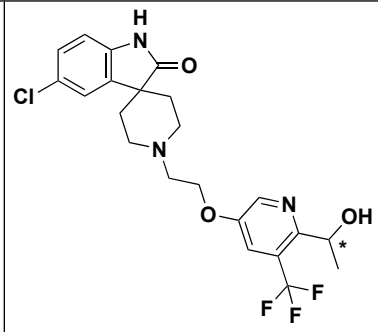


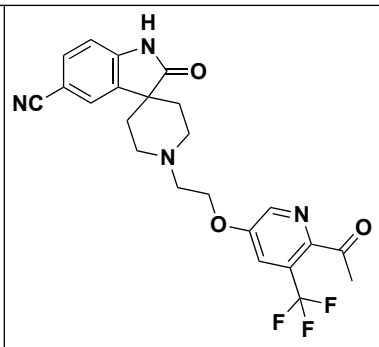
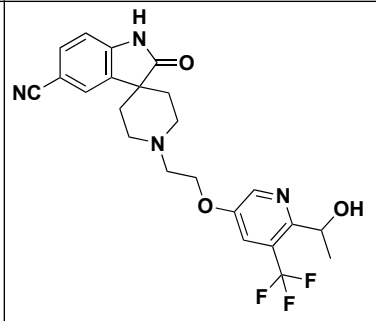
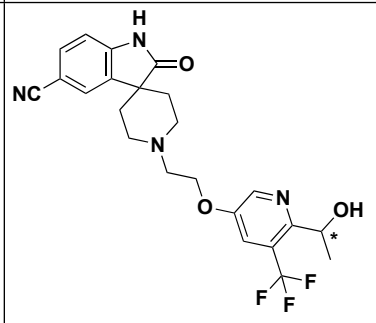
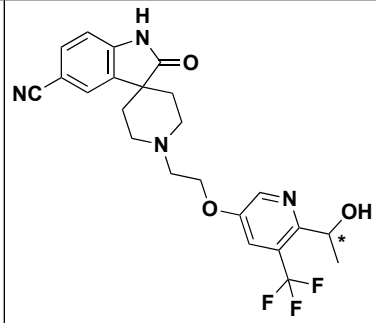
[1274] 5-(difluorometil)-1'-(2-{[6-(1-hidroxietil)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 296**) se separó mediante SFC preparativa quiral (columna Daicel Chiralpak IG-3, 50% EtOH con 0,1% NH_4OH en CO_2). El primer enantiómero de elución del compuesto del título, 5-(difluorometil)-1'-[2-({6-[(1*R*) o (1*S*)-1-hidroxietil]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 288**). El segundo enantiómero de elución del compuesto del título, 5-(difluorometil)-1'-[2-({6-[(1*S*) o (1*R*)-1-hidroxietil]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 287**).

[1275] 5-(difluorometil)-1'-[2-({6-[(1*R*) o (1*S*)-1-hidroxietil]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 288**): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,62 (s, 1H), 8,61 – 8,60 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,43 – 7,41 (m, 1H), 7,09 – 6,81 (m, 2H), 5,12 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,96 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,34 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,95 – 2,93 (m, 2H), 2,90 – 2,87 (m, 2H), 2,72 – 2,70 (m, 2H), 1,82 – 1,80 (m, 2H), 1,69 – 1,67 (m, 2H), 1,38 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). MS = 486,1 $[M+H]^+$. 5-(difluorometil)-1'-[2-({6-[(1*S*) o (1*R*)-1-hidroxietil]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 287**): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,62 (s, 1H), 8,61 – 8,60 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,43 – 7,41 (m, 1H), 6,97 – 6,81 (m, 2H), 5,12 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,96 – 4,95 (m, 1H), 4,34 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,95 – 2,93 (m, 2H), 2,90 – 2,87 (m, 2H), 2,72 – 2,70 (m, 2H), 1,82 – 1,80 (m, 2H), 1,69 – 1,67 (m, 2H), 1,38 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). MS = 486,1 $[M+H]^+$.

[1276] Los siguientes compuestos en la **Tabla 38.8** se prepararon según procedimientos similares a los descritos para los **Compuestos 295, 296, 287 y 288** usando los materiales de partida apropiados.

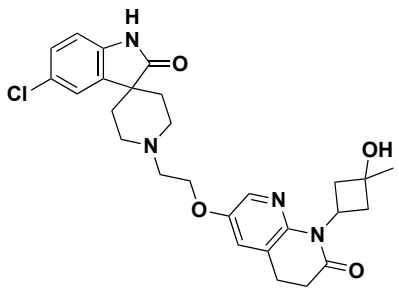
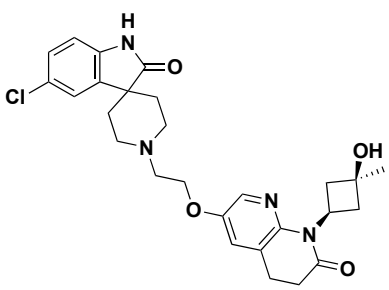
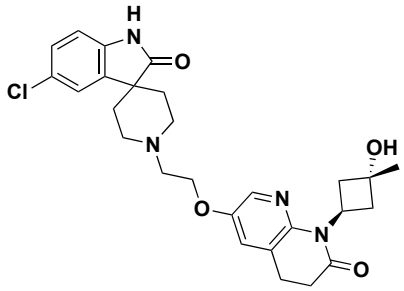
Tabla 38.8

Núm.	Estructura	Nombre IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$	Intermediario usado	Elución Orden	Columna quiral
294		1'-(2-{[6-acetil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}etil)-5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 468,1 Encontrado 468,1	**B-4**	n/a	n/a
399		5-cloro-1'-(2-{[6-(1-hidroxietil)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 470,1 Encontrado 470,2	**B-4**	n/a	n/a
292		5-cloro-1'-[2-({6-[(1*S*) o (1*R*)-1-hidroxietil]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 470,1 Encontrado 470,1	**B-4**	1.°	Daicel Chiralpak IG-3
291		5-cloro-1'-[2-({6-[(1*R*) o (1*S*)-1-hidroxietil]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 470,1 Encontrado 470,1	**B-4**	2.°	Daicel Chiralpak IG-3

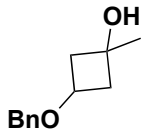
298		1'-(2-{[6-acetil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 459,2 Encontrado 459,2	**B-9**	n/a	n/a
338		1'-(2-{[6-(1-hidroxietil)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 461,2 Encontrados 461,3	**B-9**	n/a	n/a
376		1'-[2-({6-[(1*S*) o (1*R*)-1-hidroxietil]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}oxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 461,2 Encontrado 461,1	**B-9**	1.°	Daicel Chiralpak IG-3
377		1'-[2-({6-[(1*S*) o (1*R*)-1-hidroxietil]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}oxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 461,2 Encontrado 461,1	**B-9**	2.°	Daicel Chiralpak IG-3

Ejemplo 72

5-cloro-1'-(2-{[8-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 315), 5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 275), y 5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(*trans*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 307)

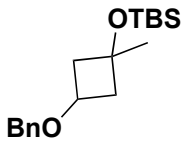




Paso 1: 3-(benciloxi)-1-metilciclobutan-1-ol



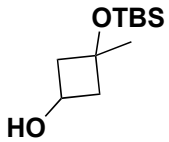
[1277] A una solución a –20 °C de MeMgBr 3,0 M en 2-MeTHF (94 mL, 282 mmol) en THF (1,0 l) en una atmósfera de N_2 se le añadió una solución de 3-(benciloxi)ciclobutan-1-ona (25,0 g, 142 mmol) en THF (200 mL) gota a gota. La mezcla se agitó a –20°C durante 30 min. La mezcla se templó hasta 0 °C, se inactivó con H_2O (300 mL), y se agitó a 0°C durante 15 min. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar 3-(benciloxi)-1-metilciclobutan-1-ol, que se usó en el paso posterior sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,36 – 7,31 (m, 5H), 4,45 (s, 3H), 3,75 – 3,72 (m, 1H), 2,48 – 2,43 (m, 2H), 2,13 – 2,09 (m, 2H), 1,32 (s, 3H).

Paso 2: [3-(benciloxi)-1-metilciclobutoxi](*terc*-butil)dimetilsilano



[1278] A una solución de 3-benciloxi-1-metil-ciclobutanol (30 g, 156 mmol) en DCM (300 mL) se le añadió imidazol (32,0 g, 468 mmol) y TBSCl (28,7 mL, 234 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se filtró, y el filtrado al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 330 g, 0–5% EtOAc/Éter de petróleo) para dar [3-(benciloxi)-1-metilciclobutoxi](*terc*-butil)dimetilsilano. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,34 – 7,29 (m, 5H), 4,42 (s, 2H), 3,70 – 3,65 (m, 1H), 2,42 – 2,38 (m, 2H), 2,19 – 2,17 (m, 2H), 1,30 (s, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,09 (s, 6H).

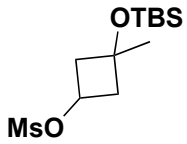
Paso 3: 3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3-metilciclobutan-1-ol



[1279] A una solución de [3-(benciloxi)-1-metilciclobutoxi](*terc*-butil)dimetilsilano (49,0 g, 160 mmol) en MeOH (1,5 l) en una atmósfera de N_2 se le añadió Pd/C (20,0 g, 10 % en peso, 18,9 mmol). La mezcla se desgasificó y se purgó con H_2 (3x). La mezcla se agitó a 40 °C durante 16 h en H_2 (15 psi). Después de enfriar

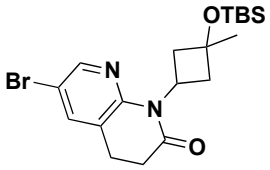
hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 330 g, 0–30% EtOAc:éter de petróleo) para dar 3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3-metilciclobutan-1-ol.

Paso 4: metanosulfonato de 3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3-metilciclobutilo



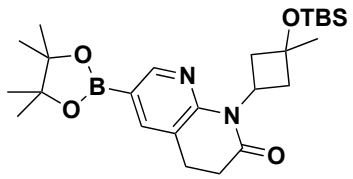
[1280] A una solución a 0°C de 3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3-metilciclobutan-1-ol (10,0 g, 46,2 mmol) en DCM (100 mL) se le añadió TEA (12,9 mL, 92,4 mmol). Se añadió anhídrido metanosulfónico (12,1 g, 69,3 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se vertió en agua con hielo (100 mL) y se extrajo con DCM (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar metanosulfonato de 3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3-metilciclobutilo, que se usó en el paso posterior sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 4,75 – 4,68 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,59 – 2,54 (m, 2H), 2,25 – 2,24 (m, 2H), 1,30 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

Paso 5: 6-bromo-1-{3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3-metilciclobutil}-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona



[1281] A una solución de 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona (1,20 g, 5,29 mmol) y metanosulfonato de 3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3-metilciclobutilo (6,23 g, 21,1 mmol) en DMSO (100 mL) se le añadió Cs_2CO_3 (5,17 g, 15,9 mmol). La mezcla se agitó a 130 °C durante 16 h. La mezcla se vertió en H_2O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 120 g, 0–30% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 6-bromo-1-{3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3-metilciclobutil}-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona. MS = 425,1 / 427,1 $[M+H]^+$.

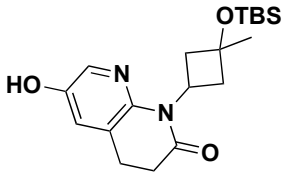
Paso 6: 1-{3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3-metilciclobutil}-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona



[1282] A una solución de 6-bromo-1-{3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3-metilciclobutil}-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-

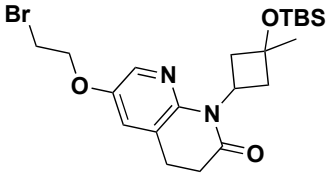
naftiridin-2-ona (5,00 g, 11,8 mmol) en 1,4-dioxano (100 mL) se le añadió AcOK (2,31 g, 23,5 mmol) y bis(pinacolato)diboro (3,58 g, 14,1 mmol). Se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (860 mg, 1,18 mmol), y la mezcla se desgasificó y se purgó con N_2 (3x). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (cartucho Biotage 80 g, 0–40% EtOAc:éter de petróleo) para dar 1-{3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3-metilciclobutil}-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona. MS = 473,4 $[M+H]^+$.

Paso 7: 1-{3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3-metilciclobutil}-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona



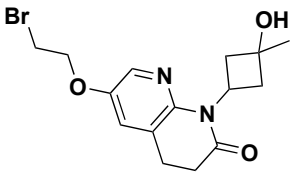
[1283] A una solución a 0 °C de 1-{3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3-metilciclobutil}-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona (7,00 g, 14,8 mmol) en THF (90 mL) y H_2O (30 mL) se le añadió Oxone (13,7 g, 22,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se vertió en agua con hielo (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 80 g, 0–40% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 1-{3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3-metilciclobutil}-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona. MS = 363,2 $[M+H]^+$.

Paso 8: 6-(2-bromoetoxi)-1-{3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3-metilciclobutil}-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona



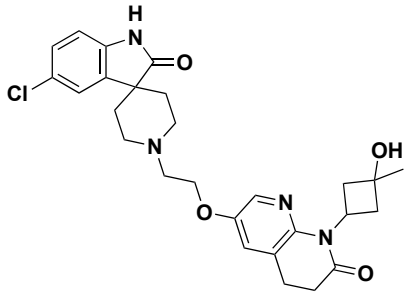
[1284] A una solución de 1-{3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3-metilciclobutil}-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona (1,30 g, 3,59 mmol) y 1,2-dibromoetano (8,12 mL, 108 mmol) en MeCN (1,0 mL) se le añadió K_2CO_3 (1,49 g, 10,8 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 12 g, 0–80% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 6-(2-bromoetoxi)-1-{3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3-metilciclobutil}-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona. MS = 469,2 / 471,2 $[M+H]^+$.

Paso 9: 6-(2-bromoetoxi)-1-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona



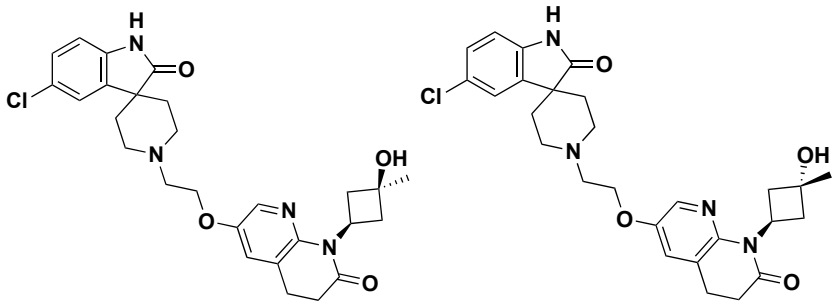
[1285] A una solución a 0 °C de 6-(2-bromoetoxi)-1-{3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3-metilciclobutil}-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona (1,00 g, 2,13 mmol) en THF (2 mL) se le añadió 6,0 M HCl en H_2O (8 mL, 48 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 12 g, 0–80% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 6-(2-bromoetoxi)-1-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona. MS = 355,1 / 357,1 $[M+H]^+$.

Paso 10: 5-cloro-1'-(2-{[8-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 315)



[1286] A una solución de 6-(2-bromoetoxi)-1-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona (200 mg, 0,563 mmol) y 5-cloro-1H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, 231 mg, 0,845 mmol, sal de HCl) en MeCN (5,0 mL) se le añadió $NaHCO_3$ (331 mg, 3,94 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex Luna C_{18}, 5–35% MeCN con H_2O con modificador HCl al 0,04%) para dar 5-cloro-1'-(2-{[8-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'- piperidin]-2-ona (**Compuesto 315**, sal de HCl). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,20 – 11,17 (m, 0,5H), 10,81 – 10,73 (m, 1H), 10,63 (s, 0,5H), 8,03 – 8,00 (m, 1,5H), 7,45 (s, 1H), 7,30 – 7,28 (m, 1H), 7,15 (s, 0,5H), 6,94 – 6,89 (m, 1H), 5,34 – 5,25 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,83 (s, 1H), 3,82 – 3,66 (m, 4H), 3,64 (s, 1H), 2,84 – 2,80 (m, 2H), 2,66 – 2,65 (m, 2H), 2,64 – 2,53 (m, 3H), 2,24 – 2,18 (m, 3H), 2,18 – 1,94 (m, 2H), 1,31 (s, 3H). MS = 511,2 $[M+H]^+$.

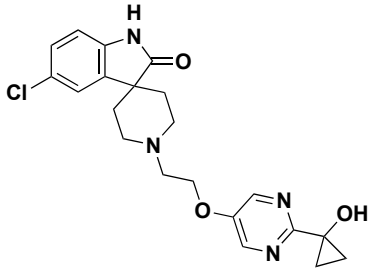
Paso 11: 5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 275) y 5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(*trans*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5,6,7,8- tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 307)



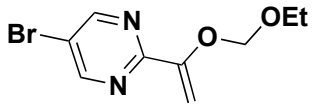
[1287] 5-cloro-1'-(2-{[8-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 315**) se separó mediante SFC quiral preparativa (columna Daicel Chiralpak AD-3, 50% IPA con 0,1% NH_4OH en CO_2). El primer diasterómero de elución del compuesto del título, 5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(*trans*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 307**).El segundo diastereómero de elución del compuesto del título, 5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 275**, **Ejemplo 59**). 5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(*trans*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 307**): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,48 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,50 – 7,49 (m, 1H), 7,38 – 7,37 (m, 1H), 7,25 – 7,22 (m, 1H), 6,85 – 6,83 (m, 1H), 5,32– 5,27 (m, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,19 – 4,17 (m, 2H), 2,92 – 2,78 (m, 2H), 2,69 – 2,67 (m, 4H), 2,66 – 2,52 (m, 4H), 2,40 – 2,20 (m, 2H), 2,19 – 2,18 (m, 2H), 1,78 – 1,72 (m, 4H), 1,30 (s, 3H). MS= 511,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 73

5-cloro-1'-(2-{[2-(1-hidroxiciclopropil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 308)



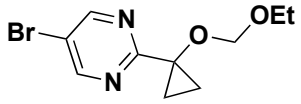
Paso 1: 5-bromo-2-[1-(etoximetoxi)etenil]pirimidina



[1288] A un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con una barra agitadora magnética y un termómetro en una atmósfera de N_2 se le añadió 1-(5-bromopirimidin-2-il)etan-1-ona (5,00 g, 24,9 mmol) y THF (80 mL). La mezcla se enfrió a –78 °C y luego se añadió gota a gota LiHMDS 1,0 M en hexano (37,3 mL, 37,3 mmol) durante 5 min. Después de agitar durante 10 min, se añadió gota a gota clorometoxietano (2,77 mL, 29,9 mmol). La mezcla se templó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante otras

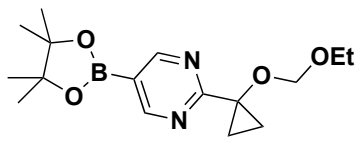
5 h. Después de enfriar hasta 0 °C, la mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (80 mL), y después se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 80 g, 0–20% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 5-bromo-2-[1-(etoximetoxi)etenil]pirimidina. MS= 259,1 / 261,0 $[M+H]^+$.

Paso 2: 5-bromo-2-[1-(etoximetoxi)ciclopropil]pirimidina



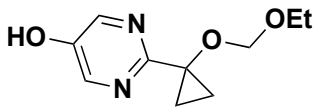
[1289] A una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (4,08 g, 18,5 mmol) en DMSO (10 mL) se le añadió *t*-BuOK (1,82 g, 16,2 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 30 min y luego se añadió gota a gota una solución de 5-bromo-2-[1-(etoximetoxi)vinil]pirimidina (1,20 g, 4,63 mmol) en DMSO (10 mL). La mezcla se agitó a 50 °C durante 30 min. Después de enfriar hasta 0 °C, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (20 mL), y después se extrajo con EtOAc (2 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 20 g, 0–20% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 5-bromo-2-[1-(etoximetoxi)ciclopropil]pirimidina, MS = 273,1 / 275,1 $[M+H]^+$.

Paso 3: 2-[1-(etoximetoxi)ciclopropil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina



[1290] Una mezcla de 5-bromo-2-[1-(etoximetoxi)ciclopropil]pirimidina (570 mg, 2,09 mmol), bis(pinacolato)diboro (795 mg, 3,13 mmol), KOAc (614 mg, 6,26 mmol), y $Pd(dppf)Cl_2$ (76,4 mg, 0,104 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) se desgasificó y se purgó con N2 (3x), y luego la mezcla se agitó a 80 °C durante 15 h en atmósfera de N_2. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar 2-[1-(etoximetoxi)ciclopropil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

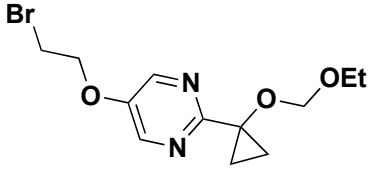
Paso 4: 2-[1-(etoximetoxi)ciclopropil]pirimidin-5-ol



[1291] A una solución de 2-[1-(etoximetoxi)ciclopropil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (700 mg, 2,19 mmol) en MeCN (15 mL) y H_2O (15 mL) se le añadió Oxone (2,02 g, 3,28 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con Na_2SO_3 acuoso saturado (10 mL) a 0°C, y después se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó

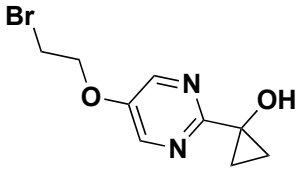
mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 12 g, 0–50% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 2-[1-(etoximetoxi)ciclopropil]pirimidin-5-ol. MS= 211,3 $[M+H]^+$.

Paso 5: 5-(2-bromoetoxi)-2-[1-(etoximetoxi)ciclopropil]pirimidina



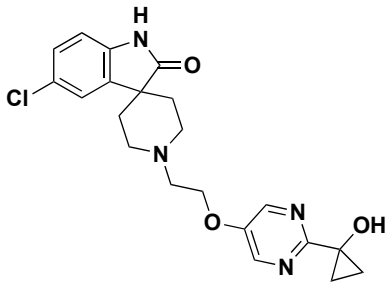
[1292] A una solución de 2-[1-(etoximetoxi)ciclopropil]pirimidin-5-ol (600 mg, 2,85 mmol) y 1,2-dibromoetano (8,61 mL, 114 mmol) en MeCN (10 mL) se le añadió K_2CO_3 (1,97 g, 14,3 mmol). La mezcla se agitó a 65 °C durante 5 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 12 g, 0–35% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 5-(2-bromoetoxi)-2-[1-(etoximetoxi)ciclopropil]pirimidina. MS= 317,2 / 319,1 $[M+H]^+$.

Paso 6: 1-[5-(2-bromoetoxi)pirimidin-2-il]ciclopropan-1-ol



[1293] A una solución de 5-(2-bromoetoxi)-2-[1-(etoximetoxi)ciclopropil]pirimidina (300 mg, 0,946 mmol) en DCM (15 mL) se le añadió TFA (1,0 mL). La mezcla se agitó durante 1 h, luego se concentró al vacío. El residuo se enfrió a 0 °C y se inactivó con H_2O (15 mL), y después se ajustó a pH = 8 con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La mezcla bifásica se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron en Na_2SO_4**,** se filtraron, y se concentraron al vacío para dar 5-(2-bromoetoxi)-2-[1-(etoximetoxi)ciclopropil]pirimidina. MS = 259,0 / 261,0 $[M+H]^+$.

Paso 7: 5-cloro-1'-(2-{[2-(1-hidroxiciclopropil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 308)

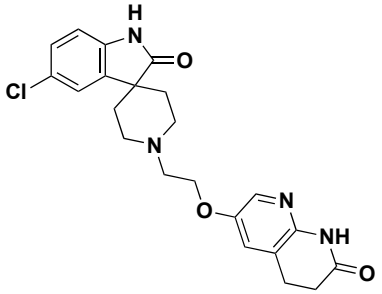


[1294] Una mezcla de 1-[5-(2-bromoetoxi)pirimidin-2-il]ciclopropanol (100 mg, 0,386 mmol), 5-cloro-1H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, 111 mg, 0,405 mmol, sal de HCl), y $NaHCO_3$ (162 mg, 1,93 mmol) en MeCN (4 mL) se desgasificó y purgó con N_2 (3x), y después la mezcla se agitó a 80 °C durante 15 h en atmósfera de N_2. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró, y el filtrado se

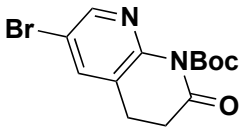
concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex Kinetex C_{18}, 15–45% MeCN con H_2O con modificador 0,1% NH_4OH) para dar 5-cloro-1'-(2-{[2-(1-hidroxiciclopropil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 308**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,48 (s, 1H), 8,49 (s, 2H), 7,50 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 8,4 Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,28 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,93 – 2,85 (m, 4H), 2,71 – 2,69 (m, 2H), 1,78 – 1,72 (m, 4H), 1,21 – 1,18 (m, 2H), 1,09 – 1,06 (m, 2H). MS = 415,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 74

5-cloro-1'-{2-[(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 293)

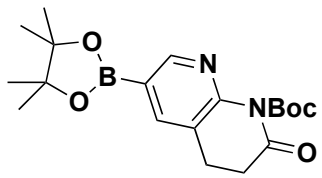


Paso 1: 6-bromo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-1-carboxilato de *terc*-butilo



[1295] A una solución de 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona (10,0 g, 44,0 mmol) en DCM (70 mL) se le añadió Boc_2O (12,1 mL, 52,9 mmol), DIEA (11,5 mL, 66,1 mmol) y DMAP (538 mg, 4,40 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h, después los sólidos se removieron mediante filtración. El filtrado se diluyó con H_2O (80 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 80 g, 0–35% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 6-bromo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

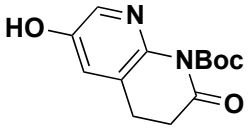
Paso 2: 2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-1-carboxilato de *terc*-butilo



[1296] Una mezcla de 6-bromo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,00 g, 9,17 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,79 g, 11,0 mmol), KOAc (2,25 g, 22,9 mmol), y $Pd(dppf)Cl_2$ (67,1 mg, 91,7 μmol) en 1,4-dioxano (30 mL) se desgasificó y purgó con N_2 (3x), y después la mezcla se agitó a 90 °C durante 12 h en atmósfera de N_2. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró, y el

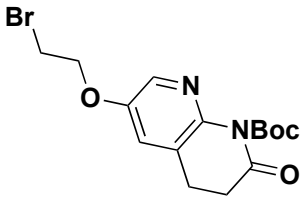
filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 25 g, 0–100% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-1-carboxilato de *terc*-butilo. MS = 375,3 $[M+H]^+$.

Paso 3: 6-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-1-carboxilato de *terc*-butilo



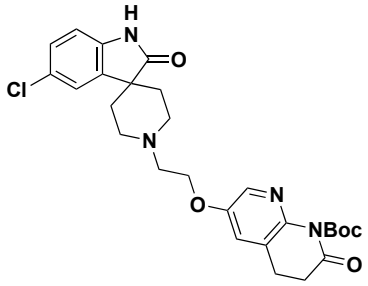
[1297] A una solución de 2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 2,67 mmol) en H_2O (2 mL) y THF (10 mL) se le añadió Oxone (1,15 g, 1,87 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h, y luego se inactivó con solución de Na_2SO_3 acuoso saturado (10 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar 6-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-1-carboxilato de *terc*-butilo, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS = 265,1 $[M+H]^+$.

paso 4: 6-(2-bromoetoxi)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-1-carboxilato de *terc*-butilo



[1298] A una solución de 6-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (900 mg, 3,41 mmol) en MeCN (7 mL) y 1,2-dibromoetano (16 mL) se le añadió K_2CO_3 (2,35 g, 17,0 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 4 g, 0–50% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 6-(2-bromoetoxi)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-1-carboxilato de *terc*-butilo. MS = 371,1 / 373,1$[M+H]^+$.

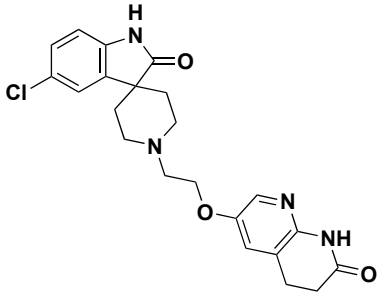
Paso 5: 6-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-1-carboxilato de *terc*-butilo



[1299] A una solución de 5-cloro-1H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, 515 mg, 1,89 mmol, sal de HCl) en MeCN (10 mL) se le añadió $NaHCO_3$ (634 mg, 7,54 mmol) y 6-(2-bromoetoxi)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (700 mg, 1,89 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C

durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2, 100% EtOAc) para dar 6-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-1-carboxilato de *terc*-butilo. MS = 527,0 $[M+H]^+$.

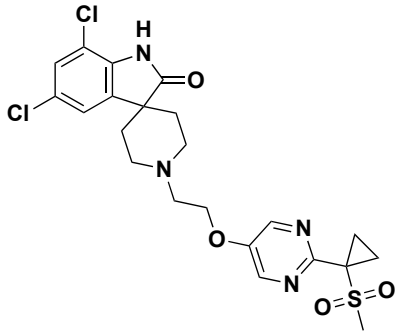
Paso 6: 5-cloro-1'-{2-[(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 293)



[1300] Una mezcla de 6-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (330 mg, 0,626 mmol) en 4,0 M HCl en EtOAc (10 mL, 40 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Waters Xbridge BEH C_{18}, 20–50% MeCN:10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 5-cloro-1'-{2-[(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona **(Compuesto 293**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,67 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 7,02 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,42 (dd, *J* = 8,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,33 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,98 – 2,17 (m, 6H), 1,87 – 1,82 (m, 2H), 1,66 – 1,57 (m, 2H), 0,99 – 0,90 (m, 4H). MS = 427,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 75

5,7-dicloro-1'-(2-{[2-(1-metanosulfonilciclopropil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 400)

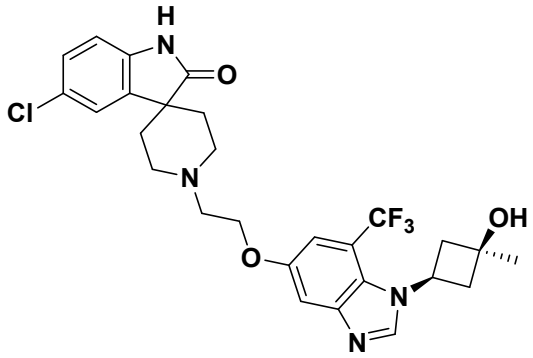


[1301] A una solución de 5-cloro-1'-(2-{[2-(1-metanosulfonilciclopropil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 4**, 100 mg, 0,21 mmol) y NCS (0,056 g, 0,419 mmol) en MeCN (0,5 mL) se la añadió TMSCl (0,023 g, 0,21 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con H_2O (1 mL) y DMSO (1 mL), y luego se purificó mediante

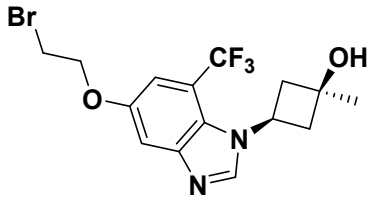
cromatografía C18 de fase inversa (5–50% MeCN en H_2O con modificador NH_4OH al 0,1 %) para dar 5,7-dicloro-1'-(2-{[2-(1-metanosulfonilciclopropil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 400**). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO): δ 10,87 (s, 1H), 8,54 (s, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,26 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,86 – 2,78 (m, 4H), 2,66 – 2,61 (m, 2H), 1,72 – 1,65 (m, 6H), 1,54 – 1,51 (m, 2H). MS = 511,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 76

5-cloro-1'-[2-({1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 352)

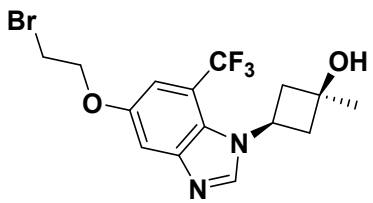


Paso 1: (*cis*)-3-[5-(2-bromoetoxi)-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-1-il]-1-metilciclobutan-1-ol



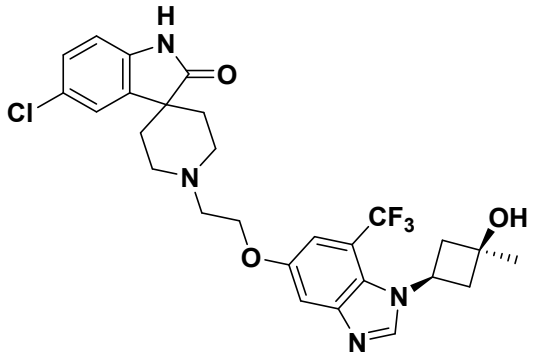
[1302] A una solución de 1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-5-ol (**Intermediario A-92**, 610 mg, 2,13 mmol) en MeCN (12,2 mL) se le añadió K_2CO_3 (1,47 g, 10,7 mmol) y 1,2-dibromoetano (16,0 g, 85,2 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó mediante adición de H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó dos veces mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 12 g, 0–30% MeOH/EtOAc) para dar (*cis*)-3-[5-(2-bromoetoxi)-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-1-il]-1-metilciclobutan-1-ol. MS = 393,0 / 395,0 $[M+H]^+$.

Condiciones alternativas para el Paso 1: (*cis*)-3-[5-(2-bromoetoxi)-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-1-il]-1-metilciclobutan-1-ol



[1303] Una solución de 1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-5-ol (**Intermediario A-92**, 1,00 g, 3,49 mmol), 1,2-dibromoetano (5,27 mL, 69,9 mmol) y Cs_2CO_3 (2,85 g, 8,73 mmol) en *i*-PrOH (5 mL) se agitó a 60 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se removieron los sólidos mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó dos veces mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 20 g, 50–90% EtOAc/Éter de petróleo) para dar (*cis*)-3-[5-(2-bromoetoxi)-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-1-il]-1-metilciclobutan-1-ol. MS = 393,0 / 394,9 $[M+H]^+$.

Paso 2: 5-cloro-1'-[2-({1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

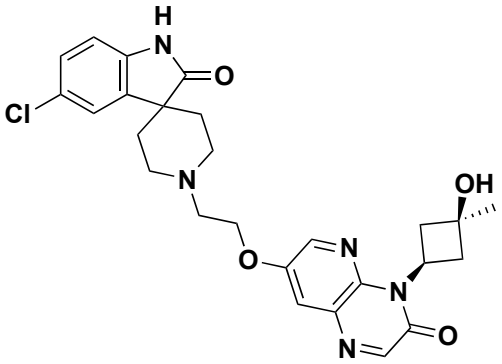


[1304] A una solución de (*cis*)-3-[5-(2-bromoetoxi)-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-1-il]-1-metilciclobutan-1-ol (420 mg, 1,07 mmol) en MeCN (7 mL) se le añadió $NaHCO_3$ (449 mg, 5,34 mmol) y 5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, 321 mg, 1,17 mmol, sal de HCl). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se suspendió en MeCN (10 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para recoger el sólido. Los residuos de filtración se secaron al vacío para dar 5-cloro-1'-[2-({1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 352**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,48 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,26 – 7,21 (m, 2H), 6,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,57 (pent, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,26 – 4,23 (m, 2H), 2,93 – 2,87 (m, 4H), 2,72 – 2,62 (m, 2H), 2,60 – 2,50 (m, 4H), 1,79 – 1,68 (m, 4H), 1,33 (s, 3H). MS = 549,0 $[M+H]^+$.

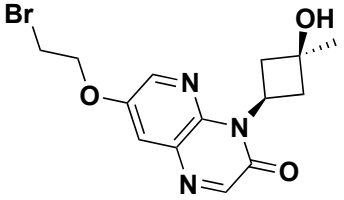
Ejemplo 77

5-cloro-1'-[2-({3-oxo-4-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-3H,4H-pirido[2,3-b]pirazin-7-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

(Compuesto 358)

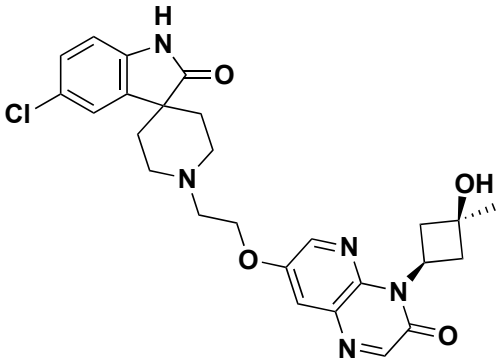


Paso 1: 7-(2-bromoetoxi)-4-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-3H,4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona



[1305] A una solución de 7-hidroxi-4-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-3H,4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona (**Intermediario A-94,** 140 mg, 0,388 mmol, sal de TFA) y 1,2-dibromoetano (1,17 mL, 15,5 mmol) en MeCN (4 mL) se le añadió K_2CO_3 (321 mg, 2,33 mmol). La mezcla se agitó a 65 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía flash en sílice gel (cartucho Biotage 4 g, 0–72% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 7-(2-bromoetoxi)-4-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-3H,4H-pirido[2,3-b]pirazin-3-ona. MS = 354,2 / 356,1 $[M+H]^+$.

Paso 2: 5-cloro-1'-[2-({3-oxo-4-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-3H,4H-pirido[2,3-b]pirazin-7-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 358)

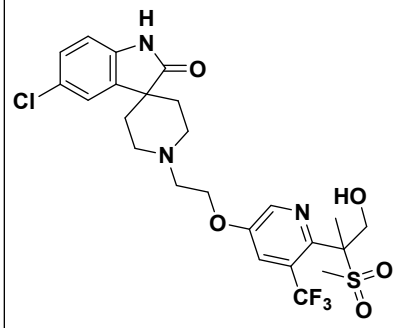
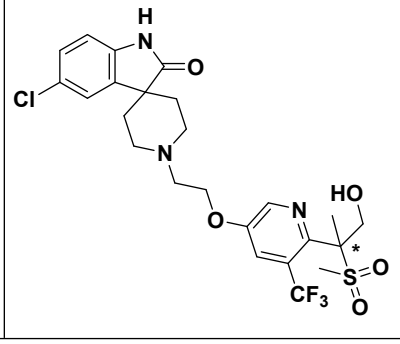


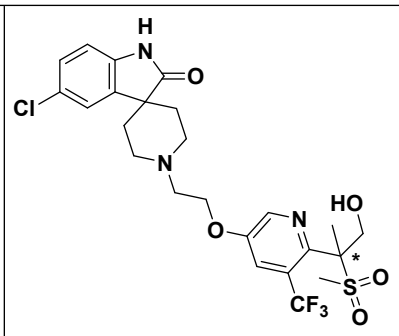
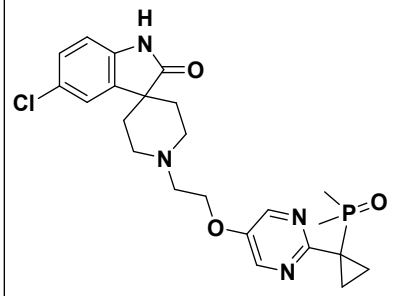
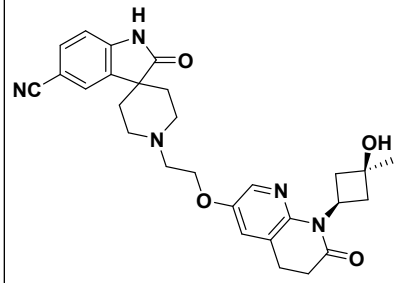
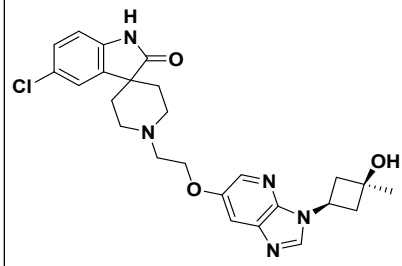
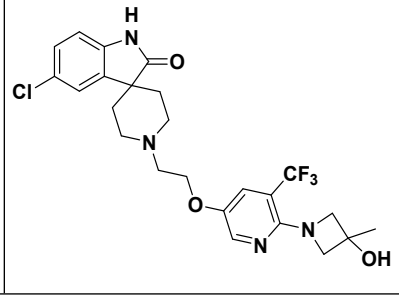
[1306] A una solución de 5-cloro-1'-[2-({3-oxo-4-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-3H,4H-pirido[2,3-b]pirazin-7-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (130 mg, 0,367 mmol) y 5-cloro-1,2-dihidrospiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, 95,6 mg, 0,404 mmol, sal de HCl) en MeCN (5 mL) se le añadió $NaHCO_3$ (93,3 mg, 1,10 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las

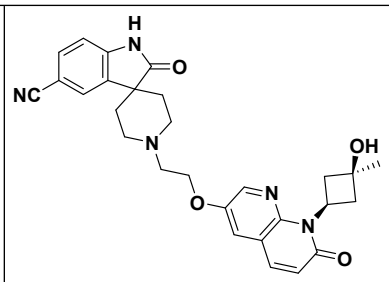
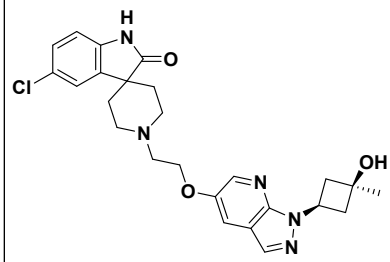
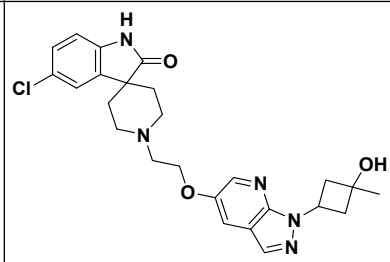
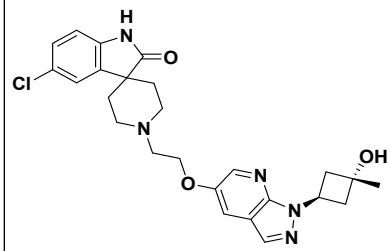
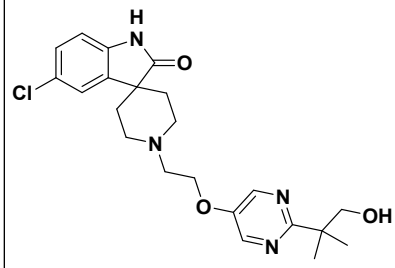
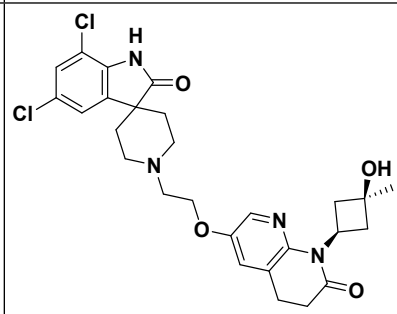
capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Waters Xbridge OBD C_{18}, 25–55% MeCN:10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 5-cloro-1'-[2-({3-oxo-4-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-3H,4H-pirido[2,3-b]pirazin-7-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 358**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,54 – 10,45 (m, 1H), 8,44 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,21 – 5,11 (m, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,34 – 4,29 (m, 2H), 3,02 – 2,96 (m, 2H), 2,95 – 2,91 (m, 2H), 2,91 – 2,88 (m, 2H), 2,74 – 2,68 (m, 2H), 2,44 – 2,40 (m, 2H), 1,81 – 1,75 (m, 2H), 1,74 – 1,67 (m, 2H), 1,33 (s, 3H). MS = 510,1 $[M+H]^+$.

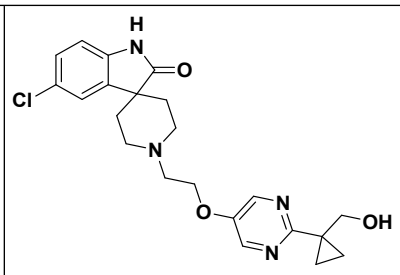
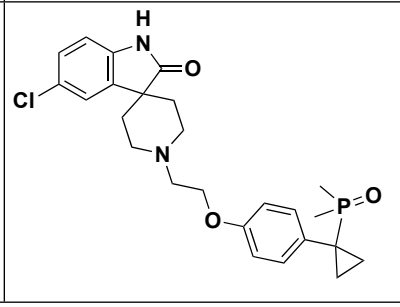
[1307] Los siguientes compuestos en la **Tabla 38.9** se prepararon según procedimientos análogos a los descritos para el **Compuesto 358** usando los materiales de partida apropiados o intermediarios comunes.

Tabla 38.9

Núm.	Estructura	Nombre IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$	Intermediarios usados	Columna de separación quiral	Orden de elución quiral
401		5-cloro-1'-(2-{[6-(1-hidroxi-2-metanosulfonilpropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 562,1 Encontrado 562,0	**A-95** **y** **B-4**	n/a	n/a
402		5-cloro-1'-[2-({6-[(2*S* o 2*R*)-1-hidroxi-2-metanosulfonilpropan-2-il]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 562,1 Encontrado 561,9	**A-95** **y** **B-4**	Daicel Chiralpak AD-3	1.°

403		5-cloro-1'-[2-({6-[(2*R* o 2*S*)-1-hidroxi-2-metanosulfonilpropan-2-il]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 562,1 Encontrado 562,0	**A-95** **y** **B-4**	Daicel Chiralpak AD-3	2.°
344		5-cloro-1'-[2-({2-[1-(dimetilfosforil)ciclopropil]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 475,2 Encontrado 475,2	**A-96** **y** **B-4**	n/a	n/a
404		2-oxo-1'-[2-({7-oxo-8-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 502,2 Encontrado 502,2	**A-89** **y** **B-9**	n/a	n/a
367		5-cloro-1'-[2-({3-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 482,2 Encontrado 482,2	**A-98** **y** **B-4**	n/a	n/a
405		5-cloro-1'-(2-{[6-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 511,2 Encontrado 511,2	**A-99** **y** **B-4**	n/a	n/a

406		2-oxo-1'-[2-({7-oxo-8-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidina]-5-carbonitrilo	Calculado 500,2 Encontrado 500,3	**Ejemplo 68, Paso 4 y B-9**	n/a	n/a
357		5-cloro-1'-[2-({1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 482,2 Encontrado 482,3	**A-116 y B-4**	Daicel Chiralpak AD	2.°
407		5-cloro-1'-(2-{[1-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 482,2 Encontrado 482,1	**A-116 y B-4**	n/a	n/a
408		5-cloro-1'-[2-({1-[(*trans*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 482,2 Encontrado 482,1	**A-116 y B-4**	Daicel Chiralpak AD	1.°
334		5-cloro-1'-(2-{[2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 431,2 Encontrado 431,2	**A-100 y B-4**	n/a	n/a
409		5,7-dicloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 545,2 Encontrado 545,2	**Procedimiento General para el Intermediario A-89, Paso 3 y Ejemplo 3, Paso 2**	n/a	n/a

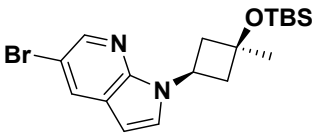
333*		5-cloro-1'-[2-({2-[1-(hidroximetil)ciclopropil]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 429,2 Encontrado 429,1	**A-101** **y** **B-4**	n/a	n/a
343		5-cloro-1'-(2-{4-[1-(dimetilfosforil)ciclopropil]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 473,2 Encontrado 473,3	**A-102** **y** **B-4**	n/a	n/a

***** Preparado según procedimientos análogos al Paso 2 en el procedimiento para la síntesis del **Compuesto 358**

Ejemplo 78

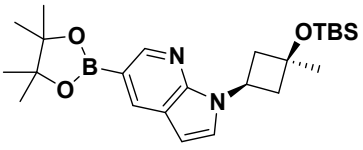
5-cloro-1'-[2-({1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 349)**

Paso 1: [5-bromo-1-[(*cis*)-3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-3-metilciclobutil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



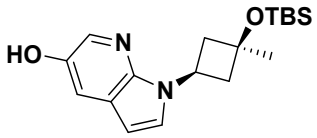
[1308] A una mezcla de 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (5,00 g, 25,4 mmol) y *terc*-butildimetil[(*cis*)-3-bromo-1-metilciclobutoxi]silano (10,6 g, 38,1 mmol) en DMF (80 mL) se le añadió Cs_2CO_3 (20,7 g, 63,4 mmol). La mezcla se agitó a 90°C durante 30 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (200 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 120 g, 0–10% EtOAc/Éter de petróleo) y luego se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex C_{18}, 75–99% MeCN:10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar *terc*-butildimetil[(*cis*)-3-bromo-1-metilciclobutoxi]silano. MS = 395,0 / 397,0 $[M+H]^+$.

Paso 2: 1-[(*cis*)-3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3-metilciclobutil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



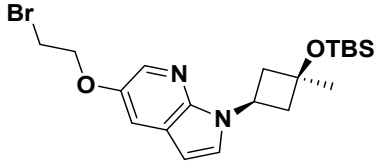
[1309] Una mezcla de bis(pinacolato)diboro (1,41 g, 5,55 mmol), *terc*-butildimetil[(*cis*)-3-bromo-1-metilciclobutoxi]silano (1,83 g, 4,63 mmol), KOAc (908 mg, 9,26 mmol) y Pd(dppf)Cl_2 (169 mg, 231 µmol) en 1,4-dioxane (20 mL) se desgasificó y purgó con N_2 (3x), y después la mezcla se agitó a 80 °C durante 15 h en atmósfera de N_2. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 1-[(*cis*)-3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3-metilciclobutil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, que se llevó al paso siguiente sin purificación adicional. MS = 443,2 $[M+H]^+$.

Paso 3: 1-[(*cis*)-3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3-metilciclobutil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ol



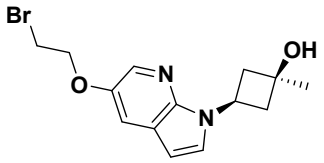
[1310] A una solución a 0°C de 1-[(*cis*)-3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3-metilciclobutil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2 -dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (2,05 g, 4,63 mmol) en acetona (20 mL) y H_2O (20 mL) se le añadió Oxone (1,42 g, 2,32 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (cartucho Biotage 40 g, 0–50% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 1-[(*cis*)-3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3-metilciclobutil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ol. MS = 333,1 $[M+H]^+$.

Paso 4: 5-(2-bromoetoxi)-1-[(*cis*)-3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3-metilciclobutil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



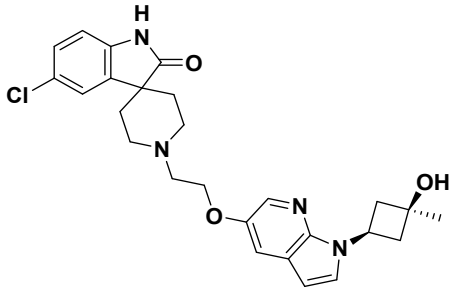
[1311] A una mezcla de 1,2-dibromoetano (7,68 g, 40,9 mmol) y 1-[(*cis*)-3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3-metilciclobutil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ol (340 mg, 1,02 mmol) en MeCN (5 mL) se le añadió K_2CO_3 (707 mg, 5,11 mmol). La mezcla se agitó a 85 °C durante 63 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (cartucho Biotage 20 g, 0–100% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 5-(2-bromoetoxi)-1-[(*cis*)-3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3-metilciclobutil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina. MS = 439,0 / 441,0 $[M+H]^+$.

Paso 5: (*cis*)-3-[5-(2-bromoetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]-1-metilciclobutan-1-ol



[1312] Una solución de 5-(2-bromoetoxi)-1-[(*cis*)-3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-3-metilciclobutil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (485 mg, 1,10 mmol) en HCl 4,0 M en EtOAc (5,0 mL, 20 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y los residuos de filtración se lavaron con éter de petróleo (3 x 1 mL) y se secaron a presión reducida para dar (*cis*)-3-[5-(2-bromoetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]-1-metilciclobutan-1-ol (sal de HCl), que se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. MS = 325,0 / 327,0 $[M+H]^+$.

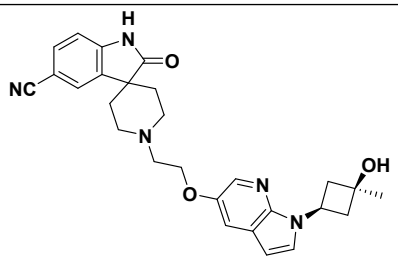
Paso 6: 5-cloro-1'-[2-({1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 349)



[1313] A una mezcla de (*cis*)-3-[5-(2-bromoetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]-1-metilciclobutan-1-ol (100 mg, 277 µmol, sal de HCl) y 5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, 98,2 mg, 359 µmol, sal de HCl) en MeCN (2 mL) se le añadió $NaHCO_3$ (116 mg, 1,38 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 15 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Waters Xbridge BEH C_{18}, 30–60% MeCN:10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 5-cloro-1'-[2-({1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 349)**. MS = 481,0 $[M+H]^+$.

[1314] Los siguientes compuestos en la **Tabla 38.10** se prepararon según procedimientos análogos a los descritos para el **Compuesto 349** usando los materiales de partida apropiados o intermediarios comunes.

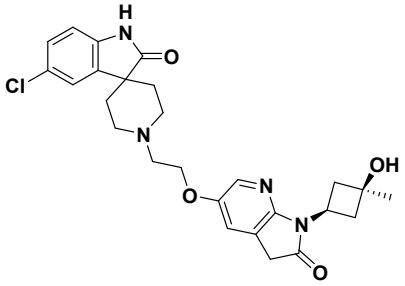
Tabla 38.10

Núm.	Estructura	Nombre IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$	Intermediario usado
410		2-oxo-1'-[2-({1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}oxi)etil]-1,2-	Calculado 472,2 Encontrado 472,2	**B-9**

		dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo		

Ejemplo 79

5-cloro-1'-[2-({2-oxo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H,2H,3H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 347)

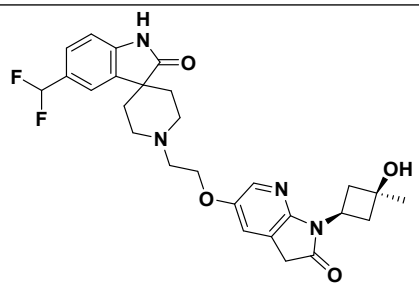


[1315] A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora magnética se le añadió 5-cloro-1'-[2-({1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 349**, 64,0 mg, 133 µmol), *t*-BuOH (2 mL), H_2O (0,2 mL) y luego Py•Br_3 (128 mg, 399 µmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se diluyó con H_2O (3 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en AcOH (1 mL) y luego se añadió zinc (8,70 mg, 133 µmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se inactivó con H_2O (10 mL), y después se ajustó a pH = 7 mediante la adición de solución de $NaHCO_3$ acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Waters Xbridge Prep OBD C_{18}, 20–55% MeCN:10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 5-cloro-1'-[2-({2-oxo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H,2H,3H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 347**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,48 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,39 – 4,37 (m, 1H), 4,16 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,01 – 2,91 (m, 2H), 2,85 – 2,84 (m, 2H), 2,82 – 2,83 (m, 2H), 2,68 – 2,69 (m, 2H), 2,23 – 2,20 (m, 2H), 1,78 – 1,72 (m, 4H), 1,30 (s, 3H). MS = 497,2 $[M+H]^+$.

[1316] Los siguientes compuestos en la **Tabla 38.11** se prepararon según procedimientos análogos a los descritos para el **Compuesto 347** usando los materiales de partida apropiados o intermediarios comunes.

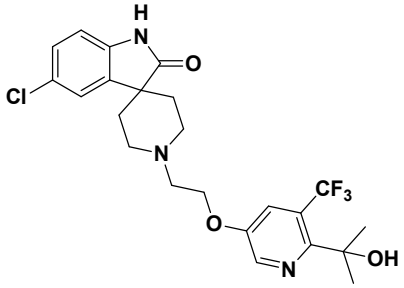
Tabla 38.11

#	Estructura	Nombre IUPAC	Masa	Intermediario

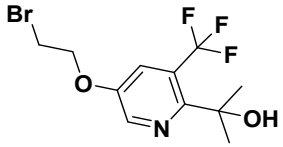
			exacta $[M+H]^+$	usado
348		5-(difluorometil)-1'-[2-({2-oxo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H,2H,3H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 513,2 Encontrado 513,2	**B-1**

Ejemplo 80

5-cloro-1'-(2-{[6-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 371)

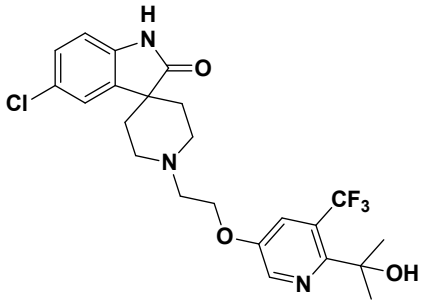


Paso 1: 2-[5-(2-bromoetoxi)-3-(trifluorometil)piridin-2-il]propan-2-ol



[1317] A una solución de 1-[5-(2-bromoetoxi)-3-(trifluorometil)piridin-2-il]etan-1-ona (**Ejemplo 71, Paso 5**, 100 mg, 320 µmol) en THF (2 mL) a 0°C se le añadió MeMgBr 3,0 M en THF (160 µl, 480 µmmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h, después se inactivó mediante adición de H_2O (1 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 1 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 2-[5-(2-bromoetoxi)-3-(trifluorometil)piridin-2-il]propan-2-ol, que se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. MS = 328,0 / 330,0 $[M+H]^+$.

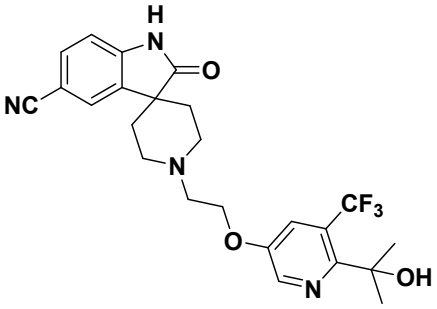
Paso 2: 5-cloro-1'-(2-{[6-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona



[1318] A una solución de 5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, 93,7 mg, 305 µmol, sal de HCl) en MeCN (5 mL) se le añadió $NaHCO_3$ (154 mg, 1,83 mmol) y 2-[5-(2-bromoetoxi)-3-(trifluorometil)piridin-2-il]propan-2-ol (100 mg, 305 µmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex Luna C_{18}, 10–50% MeCN:10 mM TFA en H_2O) para dar 5-cloro-1'-(2-{[6-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 371**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,66 – 10,20 (m, 1H), 8,49 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,30 – 7,18 (m, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,15 (br d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 4,31 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,05 – 2,82 (m, 4H), 2,77 – 2,64 (m, 2H), 1,86 – 1,62 (m, 4H), 1,51 (s, 6H). MS = 484,3 $[M+H]^+$.

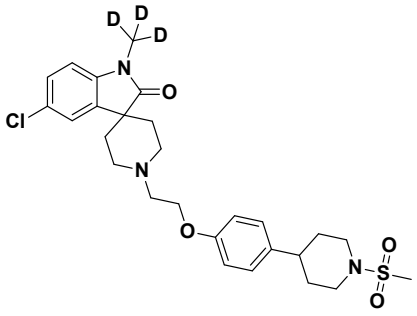
[1319] Los siguientes compuestos en la **Tabla 38.12** se prepararon según procedimientos análogos a los descritos para el **Compuesto 371** usando los materiales de partida apropiados o intermediarios comunes.

Tabla 38.12

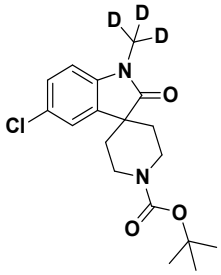
#	Estructura	Nombre IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$	Intermediario usado
411		1'-(2-{[6-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 475,2 Encontrado 475,1	**B-9**

Ejemplo 81

5-cloro-1'-{2-[4-(1-metanosulfonilpiperidin-4-il)fenoxi]etil}-1-(^{2}H$_3$)metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 412)

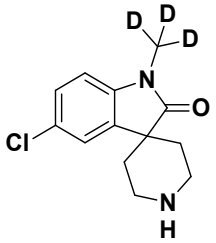


Paso 1: 5-cloro-1-(²H₃)metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo



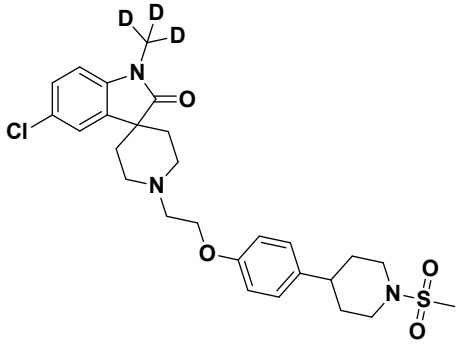
[1320] A un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con un termómetro en una atmósfera de N_2 se le añadió 5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (**Intermediario B-3**, 8,67 g, 25,8 mmol), CD_3I (5,60 g, 38,6 mmol) y THF (100 mL). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió en porciones hidruro de sodio (3,09 g, 60 % en aceite mineral, 77,3 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se mantuvo a 0–5 °C y se inactivó mediante adición de solución de NH_4Cl acuoso saturado (100 mL), y después se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (cartucho Biotage 120 g, 0–40% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 5-cloro-1-(²H₃)metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo. MS = 297,9 $[M–C_4H_8+H]^+$.

Paso 2: 5-cloro-1-(trideuteriometil)espiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona



[1321] A una mezcla de 5-cloro-1-(²H₃)metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (8,60 g, 24,3 mmol) en EtOAc (10 mL) se le añadió 4,0 M HCl en EtOAc (90 mL, 360 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se concentró al vacío. El residuo se trituró con MTBE (45 mL) a temperatura ambiente durante 1 h, y los sólidos se recogieron mediante filtración. Los residuos de filtración se secaron al vacío para dar 5-cloro-1-(²H₃)metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (sal de HCl), que se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. MS = 254,2 $[M+H]^+$.

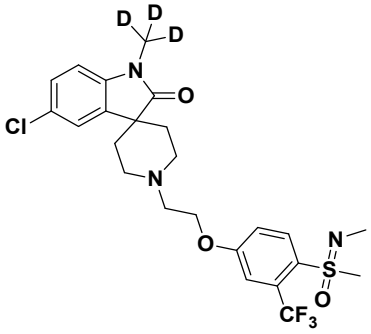
Paso 3: 5-cloro-1'-{2-[4-(1-metanosulfonilpiperidin-4-il)fenoxi]etil}-1-(²H$_3$)metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

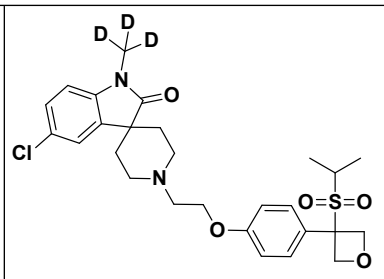
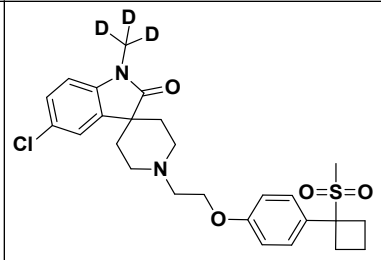
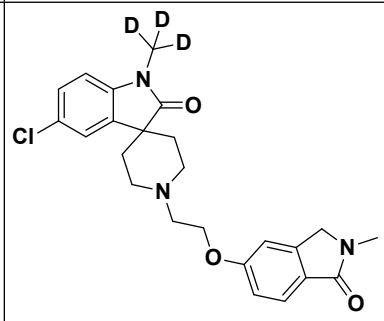
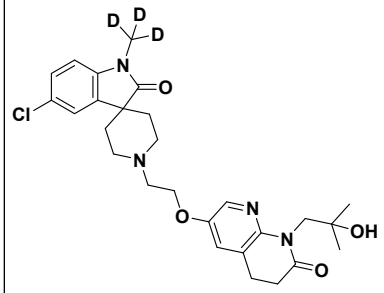
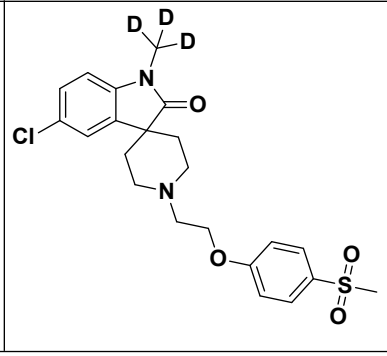


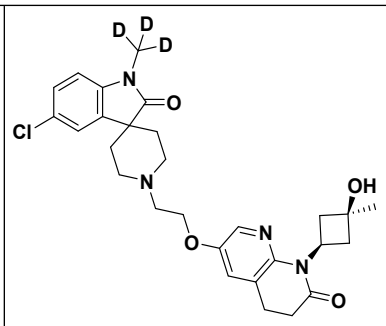
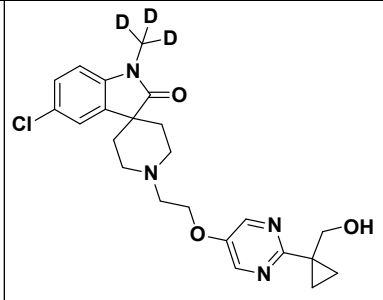
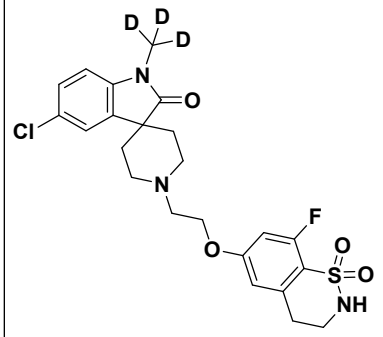
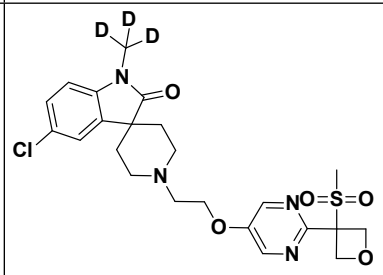
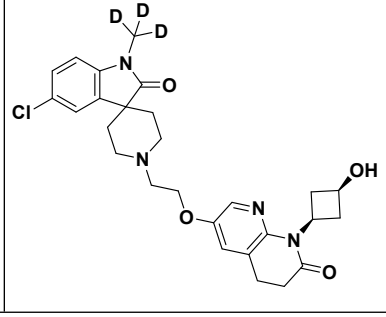
[1322] A una solución de 5-cloro-1-(²H$_3$)metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (88,1 mg, 304 µmol, sal de HCl) en MeCN (3 mL) se le añadió $NaHCO_3$ (92,8 mg, 1,10 mmol) y 4-[4-(2-bromoetoxi)fenil]-1-metanosulfonilpiperidina (**Intermediario A-104**, 100 mg, 276 µmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró para remover $NaHCO_3$. El filtrado se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Waters Xbridge Prep OBD C_{18}, 35–65% MeCN:10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 5-cloro-1'-{2-[4-(1-metanosulfonilpiperidin-4-il)fenoxi]etil}-1-(²H$_3$)metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 412)**. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,56 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,11 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,66 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 2,97 – 2,90 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,84 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,82 – 2,75 (m, 2H), 2,74 – 2,67 (m, 2H), 2,60 – 2,54 (m, 1H), 1,86 – 1,70 (m, 6H), 1,68 – 1,57 (m, 2H). MS = 535,3 $[M+H]^+$.

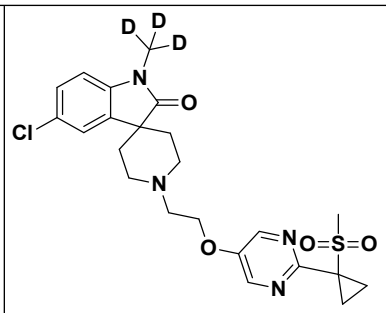
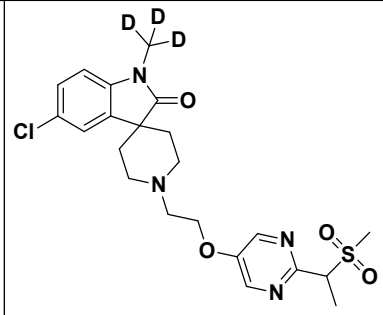
[1323] Los siguientes compuestos en la **Tabla 38.13** se prepararon según procedimientos análogos a los descritos para el **Compuesto 412** usando los materiales de partida apropiados o intermediarios comunes.

Tabla 38.13

#	Estructura	Nombre IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$	Intermediario usado
413		5-cloro-1-(²H$_3$)metil-1'-(2-{4-[metil(metilimino)oxo-λ⁶-sulfanil]-3-(trifluorometil)fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol- 3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 533,2 Encontrado 533,3	**A-103**

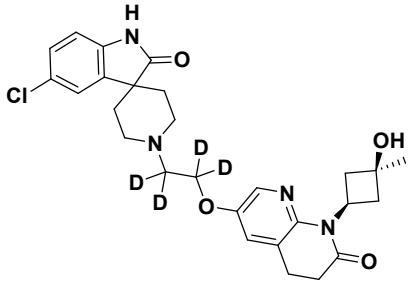
414		5-cloro-1-($^2H_3$)metil-1'-(2-{4-[3-(propan-2-sulfonil)oxetan-3-il]fenoxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 536,2 Encontrado 536,2	**A-107**
415		5-cloro-1'-{2-[4-(1-metanosulfonilciclobutil)fenoxi]etil}-1-($^2H_3$)metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 506,2 Encontrado 506,3	**A-40**
416		5-cloro-1-($^2H_3$)metil-1'-{2-[(2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 443,2 Encontrado 443,2	**A-53**
417		5-cloro-1'-(2-{[8-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1-($^2H_3$)metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 516,2 Encontrado 516,3	**A-106**
418		5-cloro-1'-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]-1-($^2H_3$)metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 452,1 Encontrado 452,2	**A-3**

419		5-cloro-1-(²H₃)metil-1'-[2-({7-oxo-8-[(1r,3s)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 528,2 Encontrado 528,2	**A-89**
420		5-cloro-1'-[2-({2-[1-(hidroximetil)ciclopropil]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1-(²H₃)metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 446,2 Encontrado 446,1	**A-101**
421		6-{2-[5-cloro-1-(²H₃)metil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il]etoxi}-8-fluoro-3,4-dihidro-2H-1λ⁶,2-benzotiazin-1,1-diona	Calculado 497,1 Encontrado 497,2	
422		5-cloro-1'-(2-{[2-(3-metanosulfoniloxetan-3-il)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1-(²H₃)metil-1,2-dihidreospiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 510,2 Encontrado 510,3	**A-88**
423		5-cloro-1-(²H₃)metil-1'-[2-({7-oxo-8-[(*cis*)-3-hidroxiciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 514,2 Encontrado 514,1	**A-79**

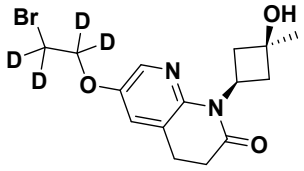
424		5-cloro-1'-(2-{[2-(1-metanosulfonilciclopropil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1-($^2H_3$)metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 494,2 Encontrado 494,1	**A-76**
425		5-cloro-1'-(2-{[2-(1-metanosulfoniletil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1-($^2H_3$)metil-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 482,2 Encontrado 482,1	**A-75**

Ejemplo 82

5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)(1,1,2,2-$^2H_4$)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 426)



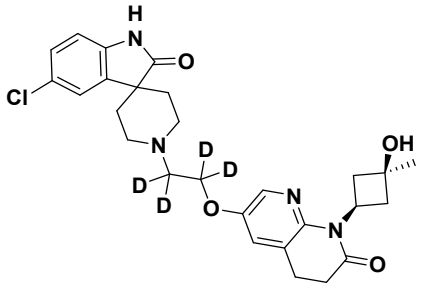
Paso 1: 6-[2-bromo(1,1,2,2-$^2H_4$)etoxi]-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona



[1324] Una mezcla de 6-hidroxi-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona (Procedimiento general para el Intermediario A-89, Paso 3, 100 mg, 0,403 mmol) y Cs_2CO_3 (262 mg, 0,806 mmol) en dibromo($^2H_4$)etano (1,55 g, 8,05 mmol) y DMF (0,5 mL) se agitó a 90 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash en sílice gel (cartucho Biotage 10 g, 0–100% EtOAc/hexano) para dar 6-[2-bromo(1,1,2,2-$^2H_4$)etoxi]-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona. MS = 359,2 /

361,2 $[M+H]^+$.

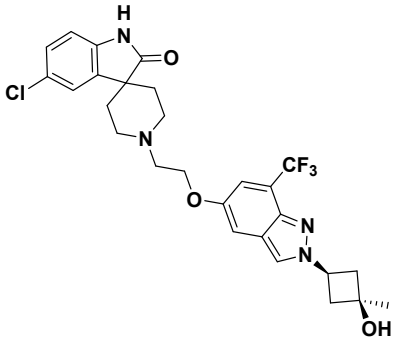
Paso 2: 5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)(1,1,2,2-$^2H_4$)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona



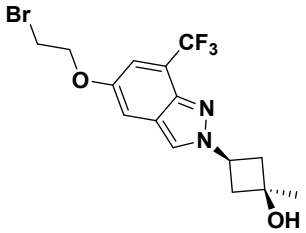
[1325] Una mezcla de 6-[2-bromo(1,1,2,2-$^2H_4$)etoxi]-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona (60,0 mg, 0,167 mmol), 5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, 50,2 mg, 0,184 mmol), K_2CO_3 (57,7 mg, 0,418 mmol) y KI (14 mg, 0,084 mmol) en DMF (1 mL) se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de gel de sílice en fase inversa (cartucho Biotage 60 g C_{18}, 5–50% MeCN/H_2O con 0,1% NH_4OH) para dar 5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5,6-dihidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)(1,1,2,2-$^2H_4$)etil]-1H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 426**). ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10,54 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,24 (pent, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,20 – 2,67 (m, 4H), 2,54 – 2,50 (m, 4H), 2,48 – 2,40 (m, 2H), 2,38 – 2,30 (m, 2H), 2,00 – 1,61 (m, 4H), 1,25 (s, 3H). MS = 515,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 83

5-cloro-1'-[2-({2-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-2H-indazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 427)

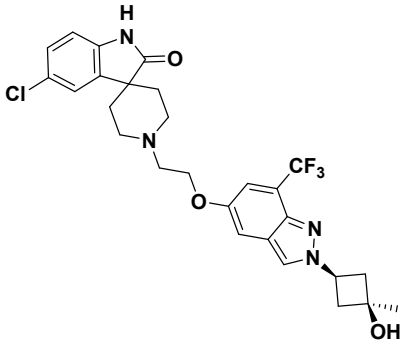


Paso 1: (*cis*)-3-[5-(2-bromoetoxi)-7-(trifluorometil)-2H-indazol-2-il]-1-metilciclobutan-1-ol



[1326] Una mezcla de 2-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-2H-indazol-5-ol (**Intermediario A-108**, 365 mg, 1,27 mmol) y Cs_2CO_3 (831 mg, 2,55 mmol) en 1,2-dibromoetano (3,3 mL, 38,2 mmol) y DMF (0,5 mL) se agitó a 90 °C durante 19 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó dos veces mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 25 g, 0–100% EtOAc/hexano) para dar (*cis*)-3-[5-(2-bromoetoxi)-7-(trifluorometil)-2H-indazol-2-il]-1-metilciclobutan-1-ol. MS = 393,1 / 395,1 $[M+H]^+$.

Paso 2: 5-cloro-1'-[2-({2-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-2H-indazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 427)

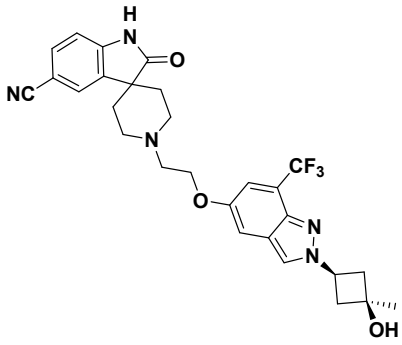


[1327] Una mezcla de (*cis*)-3-[5-(2-bromoetoxi)-7-(trifluorometil)indazol-2-il]-1-metilciclobutan-1-ol (85 mg, 0,216 mmol), 5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, 65 mg, 0,238 mmol, sal de HCl), K_2CO_3 (75 mg, 0,54 mmol) y KI (18 mg, 0,108 mmol) en DMF (1 mL) se agitó a 60 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró, se lavó con EtOAc (3 x 20 mL). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex Kinetex C_{18}, 5-40% MeCN en H_2O con ácido fórmico al 0,1%) para dar 5-cloro-1'-[2-({2-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-2H-indazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 427**). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10,47 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,18 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,80 (pent, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,19 – 4,16 (m, 2H), 3,13 – 2,68 (m, 6H), 2,61 – 2,48 (m, 4H), 1,90 – 1,61 (m, 4H), 1,30 (s, 3H). MS = 549,1 $[M+H]^+$.

[1328] El siguiente compuesto en la **Tabla 38.14** se preparó según procedimientos análogos a los descritos para el **Compuesto 427** usando los materiales de partida apropiados.

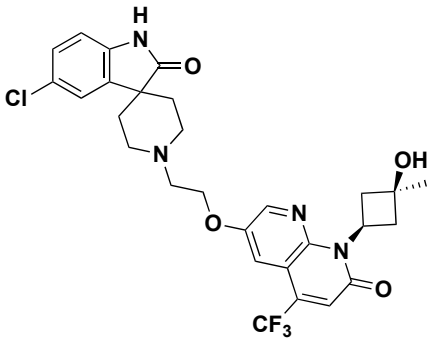
Tabla 38.14

Núm.	Estructura	Nombre IUPAC	Masa exacta	Intermediario

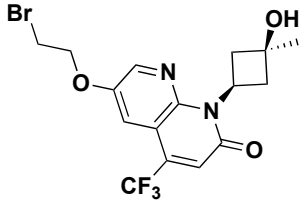
			[M+H]+	usado
428		2-oxo-1'-[2-({2-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-2H-indazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 540,2 Encontrado 540,2	**A-108** y **B-9**

Ejemplo 84

5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 341)

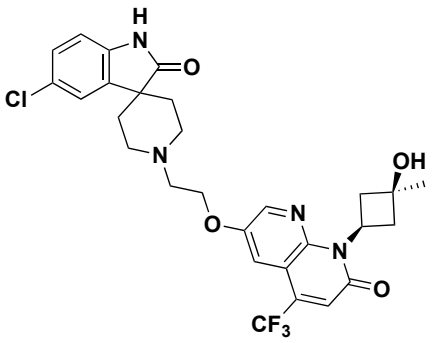


Paso 1: 6-(2-bromoetoxi)-1-((*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)-4-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona



[1329] A una mezcla de 6-hidroxi-1-((*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)-4-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (**Intermediario A-109**, 400 mg, 1,27 mmol) y 1,2-dibromoetano (2,88 mL, 38,2 mmol) en MeCN (5 mL) se añadió K_2CO_3 (704 mg, 5,09 mmol). La mezcla se agitó a 65 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 12 g, 0–15% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 6-(2-bromoetoxi)-1-((*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)-4-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona. MS = 420,9 / 422,8 $[M+H]^+$.

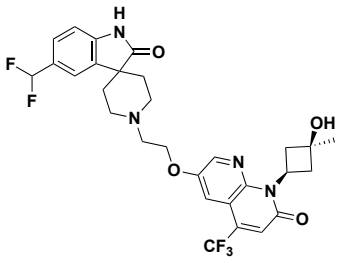
Paso 2: 5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

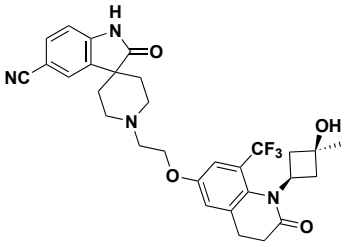
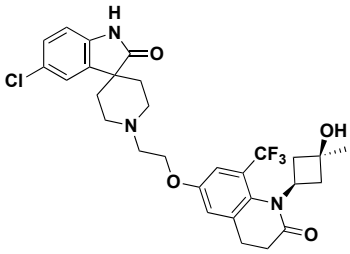
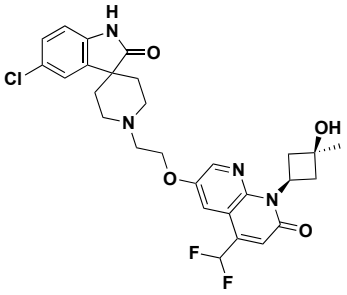
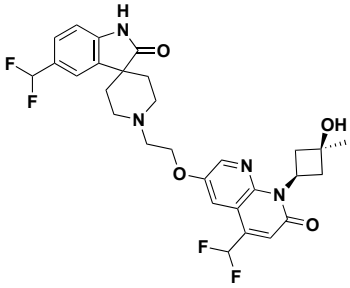
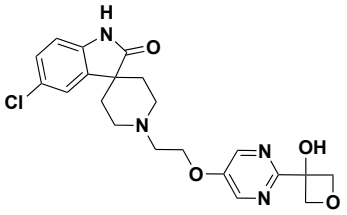
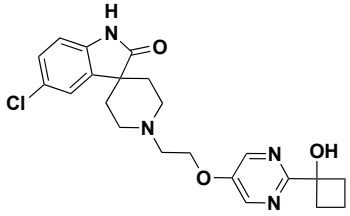


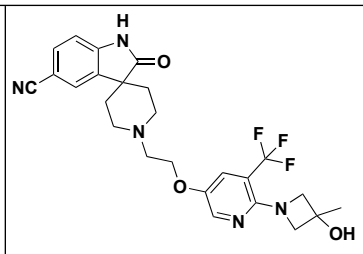
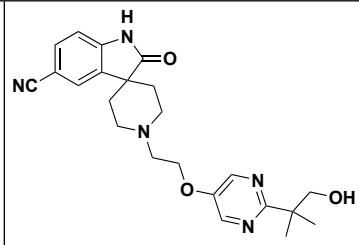
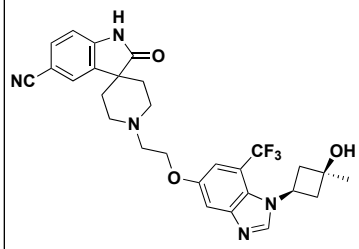
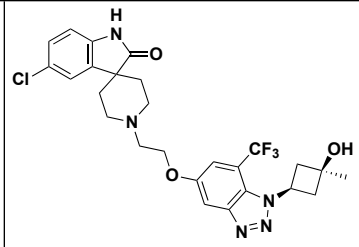
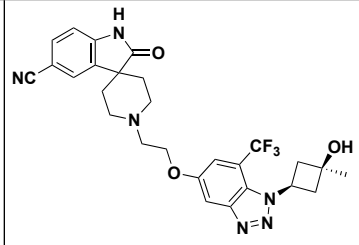
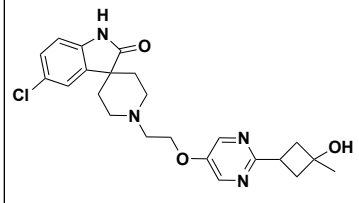
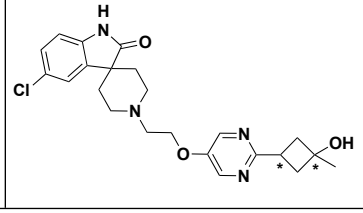
[1330] A una mezcla de 6-(2-bromoetoxi)-1-((*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)-4-(trifluorometil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (120 mg, 285 µmol) y 5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, 77,82 mg, 285 µmol, sal de HCl) en MeCN (3 mL) se le añadió $NaHCO_3$ (120 mg, 1,42 mmol). La mezcla se agitó a 65 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Waters Xbridge OBD C_{18}, 30–60% MeCN:10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 341**). ^{1}H NMR (400 MHz, MeCN-d_3): δ 8,48 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,39 (br s, 1H), 7,66 – 7,59 (m, 1H), 7,43 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,77 – 5,65 (m, 1H), 4,28 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,87 (s, 1H), 3,08 – 2,86 (m, 6H), 2,80 – 2,67 (m, 2H), 2,61 – 2,49 (m, 2H), 1,91 – 1,81 (m, 2H), 1,79 – 1,69 (m, 2H), 1,37 (s, 3H). MS = 577,3 $[M+H]^+$.

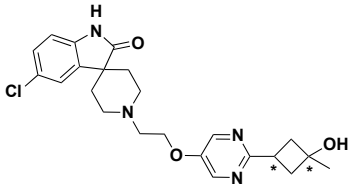
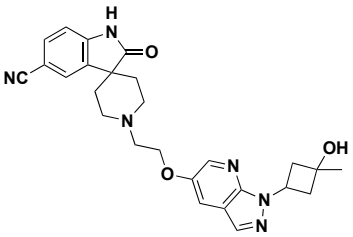
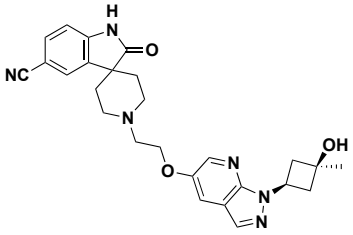
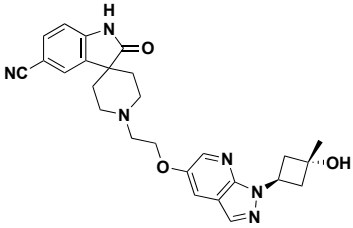
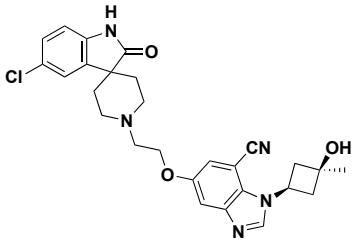
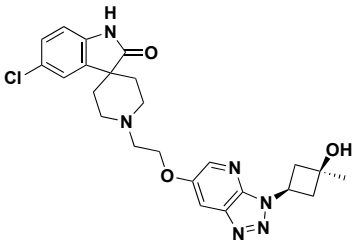
[1331] Los siguientes compuestos en la **Tabla 38.15** se prepararon según procedimientos análogos a los descritos para el **Compuesto 341** usando los materiales de partida apropiados o intermediarios comunes.

Tabla 38.15

#	Estructura	Nombre IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$	Intermediarios usados	Columna de separación quiral	Orden de elución quiral
342		5-(difluorometil)-1'-[2-({7-oxo-8-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 593,2 Encontrado 593,3	**A-109** y **B-1**	n/a	n/a

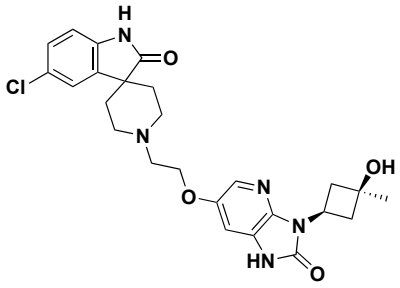
354		2-oxo-1'-[2-({2-oxo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-8-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 569,2 Encontrado 569,2	**A-110** y **B-9**	n/a	n/a
353		5-cloro-1'-[2-({2-oxo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-8-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 578,2 Encontrado 578,2	**A-110** y **B-4**	n/a	n/a
339		5-cloro-1'-(2-{[5-(difluorometil)-7-oxo-8-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 559,2 Encontrado 559,4	**A-111** y **B-4**	n/a	n/a
340		5-(difluorometil)-1'-(2-{[5-(difluorometil)-7-oxo-8-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7,8-dihidro-1,8-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 575,2 Encontrado 575,4	**A-111** y **B-1**	n/a	n/a
429		5-cloro-1'-(2-{[2-(3-hidroxioxetan-3-il)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 431,1 Encontrado 431,2	**A-112** y **B-4**	n/a	n/a
430		5-cloro-1'-(2-{[2-(1-hidroxiciclobutil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 429,1 Encontrado 429,1	**A-113** y **B-4**	n/a	n/a

431		1'-(2-{[6-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 502,2 Encontrado 502,3	**A-99** y **B-9**	n/a	n/a
432		1'-(2-{[2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)pirimidin-5-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 422,2 Encontrado 422,2	**A-100** y **B-9**	n/a	n/a
433		1'-(2-((1-((*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)-7-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)etil)-2-oxoespiro[indolina-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 540,2 Encontrado 540,1	**A-92** y **B-9**	n/a	n/a
434		5-cloro-1'-[2-({1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 550,2 Encontrado 550,0	**A-114 y B-4**	n/a	n/a
435		2-oxo-1'-[2-({1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 541,2 Encontrado 541,0	**A-114** y **B-9**	n/a	n/a
373		5-cloro-1'-(2-{[2-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 443,2 Encontrado 443,0	**A-115** y **B-4**	n/a	n/a
393		5-cloro-1'-[2-({2-[(*cis*) o (*trans*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-	Calculado 443,2 Encontrado 443,0	**A-115** y **B-4**	Daicel Chiralpak AD-3	1.°

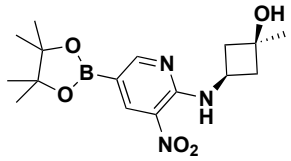
		piperidin]-2-ona				
392		5-cloro-1'-[2-({2-[(*trans*) o (*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 443,2 Encontrado 443,0	**A-115** y **B-4**	Daicel Chiralpak AD-3	2.°
436		1'-(2-{[1-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 473,2 Encontrado 473,1	**A-116** & **B-9**	n/a	n/a
437		2-oxo-1'-[2-({1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 473,2 Encontrado 473,1	**A-116** & **B-9**	Daicel Chiralpak OJ-3	1.°
438		2-oxo-1'-[2-({1-[(*trans*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 473,2 Encontrado 473,1	**A-116** & **B-9**	Daicel Chiralpak OJ-3	2.°
439		5-(2-{5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il}etoxi)-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-1,3-benzodiazol-7-carbonitrilo	Calculado 506,2 Encontrado 506,2	**A-117** y **B-4**	n/a	n/a
440		5-cloro-1'-[2-({3-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 483,2 Encontrado 483,2	**A-118** y **B-4**	n/a	n/a

Ejemplo 85

5-cloro-1'-[2-({2-oxo-3-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H,2H,3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 374)

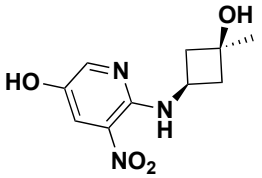


Paso 1: (*cis*)-1-metil-3-((3-nitro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)amino)ciclobutan-1-ol



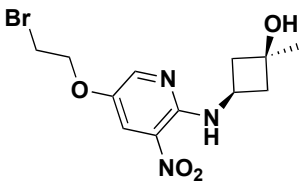
[1332] Una mezcla de (*cis*)-3-((5-bromo-3-nitropiridin-2-il)amino)-1-metilciclobutan-1-ol (Procedimiento general para el **Intermediario A-92**, Paso 2, 1,00 g, 3,31 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,68 g, 6,62 mmol), KOAc (650 mg, 6,62 mmol) y Pd(dppf)Cl_2 (121 mg, 165 µmol) en 1,4-dioxano (15 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 durante 10 min, y luego se agitó a 85 °C durante 16 h en una atmósfera de N_2. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para dar (*cis*)-1-metil-3-((3-nitro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)amino)ciclobutan-1-ol, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. MS= 267,9 $[M-C_6H_{10}+H]^+$.

Paso 2: 6-(((*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino)-5-nitropiridin-3-ol



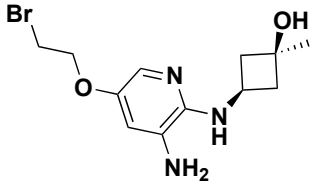
[1333] A una solución de 1(*cis*)-1-metil-3-((3-nitro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)amino)ciclobutan-1-ol (1,00 g, 2,86 mmol) en THF (10 mL) y H_2O (10 mL) se le añadió Oxone (1,76 g, 2,86 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se diluyó con H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 12 g, 0–85% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 6-(((*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino)-5-nitropiridin-3-ol. MS= 239,9 $[M+H]^+$.

Paso 3: (*cis*)-3-((5-(2-bromoetoxi)-3-nitropiridin-2-il)amino)-1-metilciclobutan-1-ol



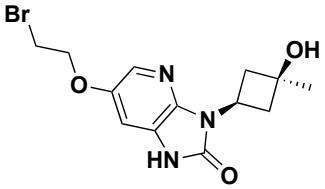
[1334] A una solución de 6-(((*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino)-5-nitropiridin-3-ol (1,00 g, 4,18 mmol) en MeCN (20 mL) se le añadió K_2CO_3 (2,31 g, 16,7 mmol) y 1,2-dibromoetano (6,31 mL, 83,6 mmol). La mezcla se agitó a 65 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 20 g, 0–65% EtOAc/Éter de petróleo) para dar (*cis*)-3-((5-(2-bromoetoxi)-3-nitropiridin-2-il)amino)-1-metilciclobutan-1-ol. MS = 346,1 / 348,1 $[M+H]^+$.

Paso 4: (*cis*)-3-((3-amino-5-(2-bromoetoxi)piridin-2-il)amino)-1-metilciclobutan-1-ol



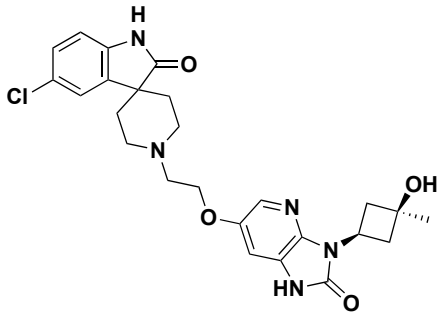
[1335] A una solución de (*cis*)-3-((5-(2-bromoetoxi)-3-nitropiridin-2-il)amino)-1-metilciclobutan-1-ol (300 mg, 867 µmol) en EtOH (5 mL) y H_2O (2,5 mL) se añadió Fe (484 mg, 8,67 mmol) y NH_4Cl (695 mg, 13,0 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 4 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró. El filtrado se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar (*cis*)-3-((3-amino-5-(2-bromoetoxi)piridin-2-il)amino)-1-metilciclobutan-1-ol, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS = 315,9 / 317,9 $[M+H]^+$.

Paso 5: 6-(2-bromoetoxi)-3-((*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona



[1336] A una solución de (*cis*)-3-((3-amino-5-(2-bromoetoxi)piridin-2-il)amino)-1-metilciclobutan-1-ol (100 mg, 316 µmol) en THF (4 mL) se añadió CDI (103 mg, 633 µmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar 6-(2-bromoetoxi)-3-((*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS= 341,9 / 343,9 $[M+H]^+$.

Paso 6: 5-cloro-1'-[2-({2-oxo-3-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H,2H,3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 374)

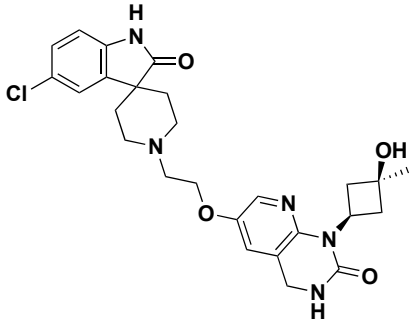


[1337] A una solución de 6-(2-bromoetoxi)-3-((*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (100 mg, 292 µmol) en MeCN (3 mL) se le añadió $NaHCO_3$ (98,2 mg, 1,17 mmol) y 5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, 79,8 mg, 292 µmol, sal de HCl). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío para eliminar MeCN. El residuo se disolvió en DMF (1,5 mL) y se filtró para remover sólidos. El filtrado se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Waters Xbridge OBD C_{18}, 20–50% MeCN:10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 5-cloro-1'-[2-({2-oxo-3-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H,2H,3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 374**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,04 (br s, 1H), 10,48 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,27 – 7,18 (m, 1H), 7,03 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,48 – 4,33 (m, 1H), 4,17 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,08 – 2,98 (m, 2H), 2,96 – 2,88 (m, 2H), 2,84 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,75 – 2,62 (m, 2H), 2,32 – 2,21 (m, 2H), 1,86 – 1,64 (m, 4H), 1,32 (s, 3H). MS= 498,1 $[M+H]^+$.

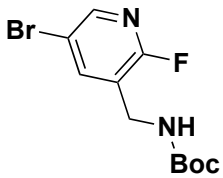
Ejemplo 86

(5-cloro-1'-[2-({2-oxo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H,2H,3H,4H-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona,

Compuesto 356)



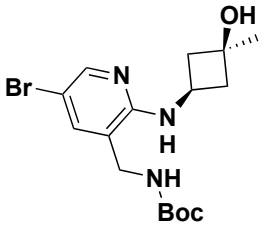
Paso 1: *N*-[(5-bromo-2-fluoro-3-piridil)metil]carbamato de *terc*-butilo



[1338] A una mezcla de 5-bromo-2-fluoro-piridina-3-carbaldehído (5,00 g, 24,5 mmol) y carbamato de

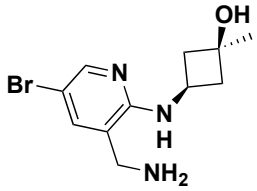
terc-butilo (5,74 g, 49,0 mmol) en DCM (50 mL) en atmósfera de N_2 se añadió TFA (5,44 mL, 73,5 mmol) y Et_3SiH (19,6 mL, 123 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en N_2. La mezcla se inactivó mediante adición de solución de $NaHCO_3$ acuoso saturado (130 mL) y se extrajo con DCM (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 80 g, 0–8% EtOAc/Éter de petróleo) para dar *N*-[(5-bromo-2-fluoro-3-piridil)metil]carbamato de *terc*-butilo. MS = 304,9 / 306,9 $[M+H]^+$.

Paso 2:N-[(5-bromo-2-{[(cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]amino}piridin-3-il)metil]carbamato de terc-butilo



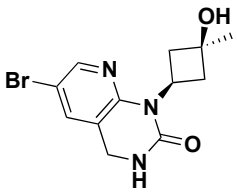
[1339] Una mezcla de *N*-[(5-bromo-2-fluoro-3-piridil)metil]carbamato de *terc*-butilo (3,80 g, 12,5 mmol), (*cis*)-3-amino-1-metilciclobutanol (1,89 g, 13,7 mmol, sal de HCl) y DIEA (41 mL, 249 mmol) en DMSO (20 mL) se agitó a 90 °C durante 16 h en una atmósfera de N_2. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con H_2O (150 mL) y se extrajo con EtOAc (80 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (cartucho Biotage 40 g, 0–25% EtOAc/Éter de petróleo) para dar*N*-[(5-bromo-2-{[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]amino}piridin-3-il)metil]carbamato de *terc*-butilo. MS = 386,0 / 387,9 $[M+H]^+$.

Paso 3: (*cis*)-3-{[3-(aminometil)-5-bromopiridin-2-il]amino}-1-metilciclobutan-1-ol



[1340] Una solución de*N*-[(5-bromo-2-{[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]amino}piridin-3-il)metil]carbamato de terc -butilo(1,50 g, 3,88 mmol) en 4,0 M HCl en EtOAc (15 mL, 60 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío para dar (*cis*)-3-{[3-(aminometil)-5-bromopiridin-2-il]amino}-1-metilciclobutan-1-ol, que se usó en el paso posterior sin purificación adicional. MS = 285,9 / 287,8 $[M+H]^+$.

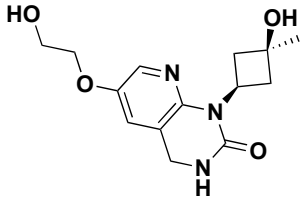
Paso 4: 6-bromo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H,2H,3H,4H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona



[1341] A una mezcla de (*cis*)-3-{[3-(aminometil)-5-bromopiridin-2-il]amino}-1-metilciclobutan-1-ol (1,20 g,

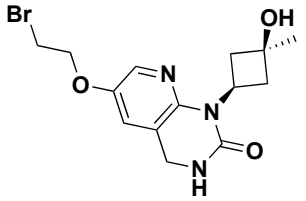
4,19 mmol) en THF (15 mL) se le añadió CDI (1,02 g, 6,29 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se diluyó con salmuera (15 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar 6-bromo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H,2H,3H,4H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS = 312,0 / 313,9 $[M+H]^+$.

Paso 5: 6-(2-hidroxietoxi)-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H,2H,3H,4H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona



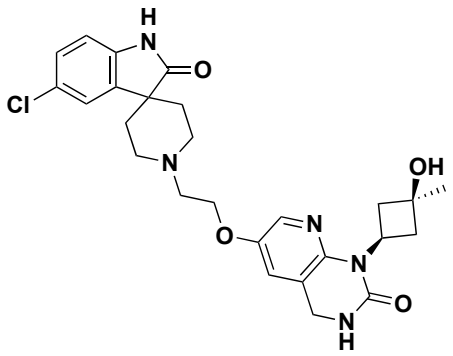
[1342] Una mezcla de 6-bromo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H,2H,3H,4H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (350 mg, 1,12 mmol) , CuI (85,4 mg, 0,448 mmol), *t*-BuOLi (359 mg, 4,48 mmol) y etilenglicol (4,17 mL, 74,5 mmol) se desgasificó y se purgó con N_2 durante 10 min, y luego se agitó a 120 °C durante 16 h bajo atmósfera de N_2. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El filtrado se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Waters Xbridge OBD C_{18}, 1–30 % MeCN: NH_4HCO_3 10 mM en H_2O) para dar 6-(2-hidroxietoxi)-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H,2H,3H,4H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona. MS = 294,0 $[M+H]^+$.

Paso 6: 6-(2-bromoetoxi)-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H,2H,3H,4H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona



[1343] A una mezcla de 6-(2-hidroxietoxi)-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H,2H,3H,4H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (180 mg, 0,614 mmol) en DCM (8 mL) a 0 °C en atmósfera de N_2 se añadió PPh_3 (805 mg, 3,07 mmol), seguido de CBr_4 (1,02 g, 3,07 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en una atmósfera de N_2 y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 4 g, 0–100% EtOAc/éter de petróleo) para dar 6-(2-bromoetoxi)-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H,2H,3H,4H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona. MS = 356,0 / 357,9 $[M+H]^+$.

Paso 7: 5-cloro-1'-[2-({2-oxo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H,2H,3H,4H-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona



[1344] A una solución de 6-(2-bromoetoxi)-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H,2H,3H,4H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (50,0 mg, 0,140 mmol) en MeCN (4 mL) se le añadió $NaHCO_3$ (47,2 mg, 0,561 mmol) y 5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, 38,3 mg, 0,140 mmol, sal de HCl). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Waters Xbridge OBD C_{18}, 20–50% MeCN:10 mM NH_4HCO_3 en H_2O)para dar 5-cloro-1'-[2-({2-oxo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H,2H,3H,4H-pirido[2,3-d]pirimidin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 356**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,48 (br s, 1H), 7,90 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,19 – 4,11 (m, 4H), 4,06 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,96 – 2,87 (m, 2H), 2,83 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,75 – 2,64 (m, 2H), 2,47 – 2,40 (m, 2H), 2,34 – 2,23 (m, 2H), 1,84 – 1,65 (m, 4H), 1,25 (s, 3H). MS = 512,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 87

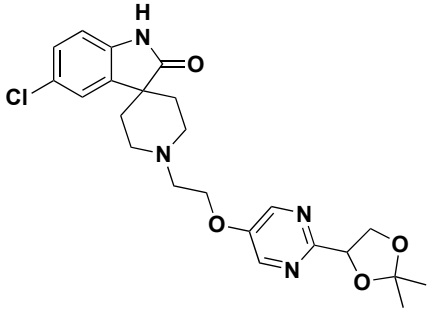
5-cloro-1'-(2-{[2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

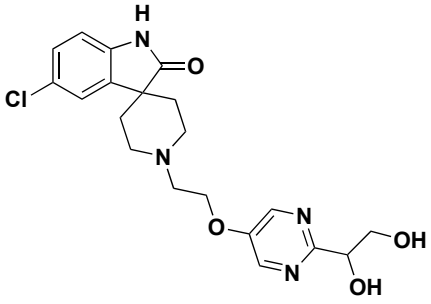
5-cloro-1'-(2-{[2-(1,2-dihidroxietil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

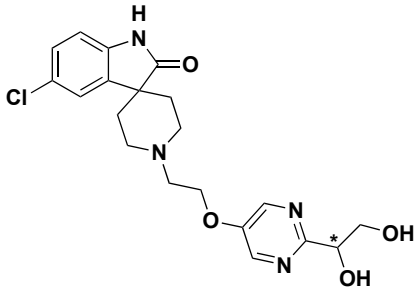
5-cloro-1'-[2-({2-[(1*R* o 1*S*)-1,2-dihidroxietil]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

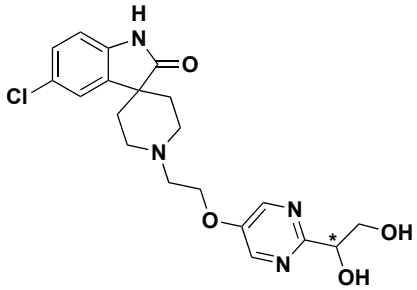
y 5-cloro-1'-[2-({2-[(1*S* o 1*R*)-1,2-dihidroxietil]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

(Compuestos 441, 330, 378 y 379)

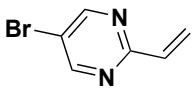






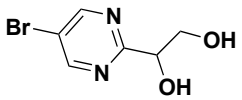


Paso 1: 5-bromo-2-vinilpirimidina



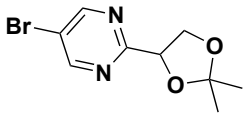
[1345] Una mezcla de 5-bromo-2-yodopirimidina (5,00 g, 17,6 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (2,59 g, 19,3 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (1,28 g, 1,76 mmol) y K_2CO_3 (6,06 g, 43,9 mmol) en 1,4-dioxano (75 mL) y H_2O (25 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 (3x), y después la mezcla se agitó a 90° durante 12 h en atmósfera de N_2. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (60 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (cartucho Biotage 40 g, 0–15% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 5-bromo-2-vinilpirimidina. MS = 185,10 $[M+H]^+$.

Paso 2: 1-(5-bromopirimidin-2-il)etano-1,2-diol



[1346] A una solución a 0 °C de 5-bromo-2-vinil-pirimidina (1,80 g, 9,73 mmol) en THF (20 mL) y H_2O (20 mL) se le añadió $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (358 mg, 0,973 mmol) y NMO (2,05 mL, 19,5 mmol). La mezcla se dejó templar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Waters Xbridge OBD C_{18}, 25–55% MeCN:10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 1-(5-bromopirimidin-2-il)etan-1,2-diol. MS = 219,10 $[M+H]^+$.

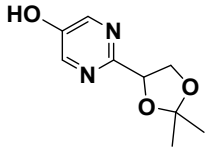
Paso 3: 5-bromo-2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)pirimidina



[1347] A una solución de 1-(5-bromopirimidin-2-il)etan-1,2-diol (860 mg, 3,93 mmol) en acetona (9 mL) se le añadió 2,2-dimetoxipropano (9,62 mL, 78,53 mmol) y TsOH (67,6 mg, 0,393 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (4 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (cartucho Biotage 12 g, 0–70% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 5-bromo-2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)pirimidina. MS = 259,0

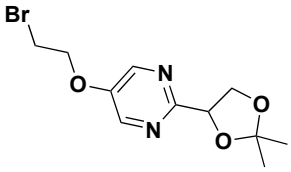
$[M+H]^+$.

Paso 4: 2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)pirimidin-5-ol



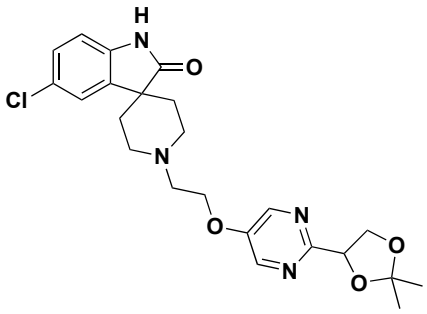
[1348] Una mezcla de 5-bromo-2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)pirimidina (200 mg, 0,772 mmol), $Pd(dba)_2$ (8,88 mg, 15,4 µmol), di-terc-butil-[2,3,4,5-tetrametil-6-(2,4,6-triisopropilfenil)fenil]fosfano (37,1 mg, 77,2 µmol) y KOH (129,92 mg, 2,32 mmol) en H_2O (2 mL) y 1,4-dioxano (5 mL) se desgasificó y purgó con N_2 (3x), y después la mezcla se agitó a 100°C durante 16 h en atmósfera de N_2. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar 2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)pirimidin-5-ol), que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. MS = 197,1 $[M+H]^+$.

Paso 5: 5-(2-bromoetoxi)-2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)pirimidina



[1349] A una solución de 2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)pirimidin-5-ol (260 mg, 1,33 mmol) en MeCN (3 mL) y 1,2-dibromoetano (5 mL) bajo una atmósfera de N_2 se le añadió K_2CO_3 (916 mg, 6,63 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (30 mL) y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar 5-(2-bromoetoxi)-2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)pirimidina, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. MS = 303,2 / 305,2 $[M+H]^+$.

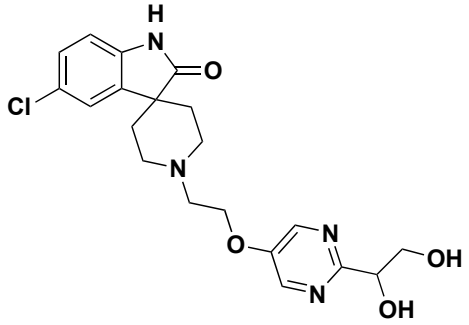
Paso 6: 5-cloro-1'-(2-{[2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 441)



[1350] A una solución de 5-(2-bromoetoxi)-2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)pirimidina (120 mg, 396 µmol) en MeCN (2 mL) en una atmósfera de N_2 se le añadió $NaHCO_3$ (166 mg, 1,98 mmol) y 5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4,** 112 mg, 475 µmol, sal de HCl). La mezcla se

agitó a 80 °C durante 12 h en atmósfera de N_2. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 5-cloro-1'-(2-{[2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 441**), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS = 459,2 $[M+H]^+$.

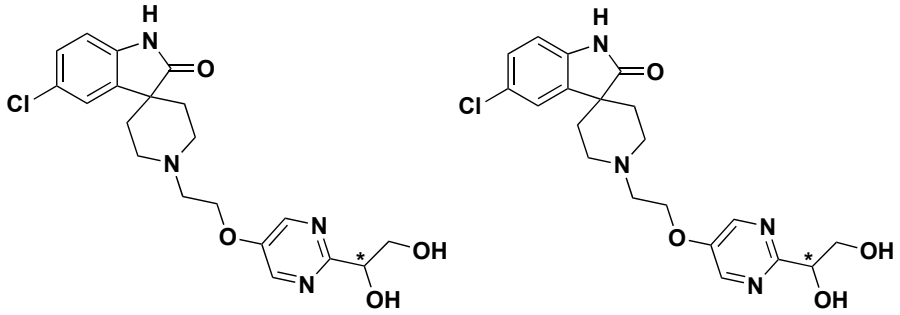
Paso 7: 5-cloro-1'-(2-{[2-(1,2-dihidroxietil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 330)



[1351] A una solución a 0 °C de 5-cloro-1'-(2-{[2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidrospiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 441**, 160 mg, 349 µmol) en THF (0,5 mL) se añadió 12 M de HCl acuoso (0,20 mL, 2,4 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Waters Xbridge BEH C_{18}, 15–40% MeCN:10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 5-cloro-1'-(2-{[2-(1,2-dihidroxietil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 330**). MS = 419,3 $[M+H]^+$.

Paso 8: 5-cloro-1'-[2-({2-[(1*R* o 1*S*)-1,2-dihidroxietil]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

y 5-cloro-1'-[2-({2-[(1*S* o 1*R*)-1,2-dihidroxietil]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuestos 378 y 379)

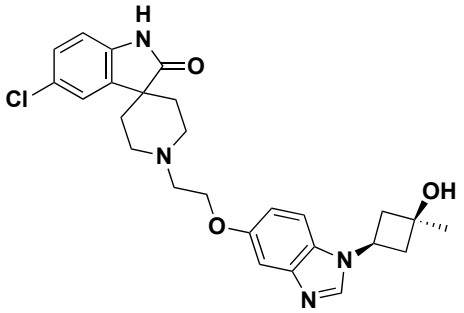


[1352] 5-cloro-1'-(2-{[2-(1,2-dihidroxietil)pirimidin-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 330**) se separó mediante SFC quiral preparativa (columna Chiralcel IF, 30–80% Heptano:(4:1 EtOH:MeCN) con 0,1% NH_4OH en CO_2). El primer enantiómero de elución del compuesto del título, 5-cloro-1'-[2-({2-[(1*R* o 1*S*)-1,2-dihidroxietil]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 379**): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,50 (s, 1H), 8,56 (s, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,24 (dd, *J* =

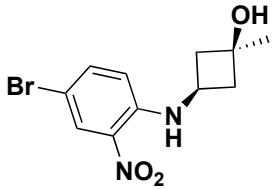
7,6, 2,0 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,14 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,62 – 4,59 (m, 2H), 4,30 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,71 – 3,70 (m, 1H), 3,64 – 3,63 (m, 1H), 2,92 – 2,86 (m, 4H), 2,70 – 2,67 (m, 2H), 1,78 – 1,72 (m, 4H). MS = 419,30 $[M+H]^+$. El segundo enantiómero de elución del compuesto del título, 5-cloro-1'-[2-({2-[(1*S* o 1*R*)-1,2-dihidroxietil]pirimidin-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 378**): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,50 (s, 1H), 8,56 (s, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,24 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,14 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,62 – 4,59 (m, 2H), 4,30 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,71 – 3,70 (m, 1H), 3,64 – 3,63 (m, 1H), 2,92 – 2,86 (m, 4H), 2,70 – 2,67 (m, 2H), 1,78 – 1,72 (m, 4H). MS = 419,30 $[M+H]^+$.

Ejemplo 88

5-cloro-1'-[2-({1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 351)

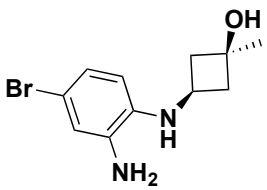


Paso 1: (*cis*)-3-[(4-bromo-2-nitrofenil)amino]-1-metilciclobutan-1-ol



[1353] Una mezcla de 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno (1,96 mL, 15,9 mmol), (*cis*)-3-amino-1-metilciclobutan-1-ol (2,41 g, 17,5 mmol, sal de HCl) y DIEA (8,31 mL, 47,7 mmol) en DMSO (25 mL) en una atmósfera de N_2 se agitó a 90 °C durante 1 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó mediante adición de solución de NH_4Cl acuoso saturado (150 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar (*cis*)-3-[(4-bromo-2-nitrofenil)amino]-1-metilciclobutan-1-ol, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS = 300,9 / 302,9 $[M+H]^+$.

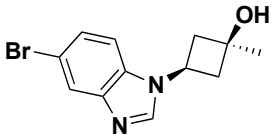
Paso 2: (*cis*)-3-[(2-amino-4-bromofenil)amino]-1-metilciclobutan-1-ol



[1354] A una solución de (*cis*)-3-[(4-bromo-2-nitrofenil)amino]-1-metilciclobutan-1-ol (300 mg, 996 µmo*l*) en EtOH (5 mL) y H_2O (2,5 mL) se añadió Fe (556 mg, 9,96 mmol) y NH_4Cl (799 mg, 14,9 mmol. La mezcla

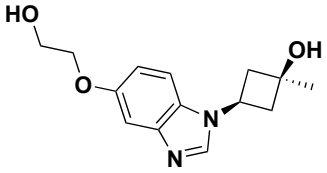
se agitó a 60 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar (cis)-3-[(2-amino-4-bromofenil)amino]-1-metilciclobutan-1-ol, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. MS = 270,9 / 272,9 $[M+H]^+$.

Paso 3: (*cis*)-3-(5-bromo-1H-1,3-benzodiazol-1-il)-1-metilciclobutan-1-ol



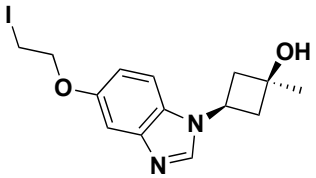
[1355] A una solución de (*cis*)-3-[(2-amino-4-bromofenil)amino]-1-metilciclobutan-1-ol (1,00 g, 3,69 mmol) en trietoximetano (6,13 mL, 36,9 mmol) se le añadió TsOH (63,5 mg, 369 µmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar (*cis*)-3-(5-bromo-1H-1,3-benzodiazol-1-il)-1-metilciclobutan-1-ol, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. MS = 281,0 / 283,0 $[M+H]^+$.

Paso 4: (*cis*)-3-[5-(2-hidroxietoxi)-1H-1,3-benzodiazol-1-il]-1-metilciclobutan-1-ol



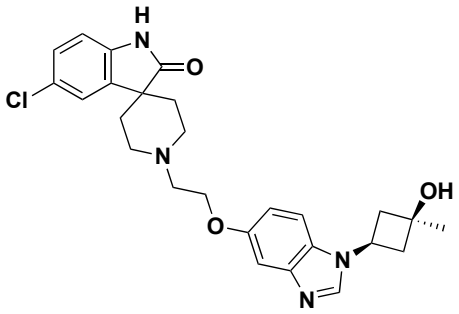
[1356] A una solución de (*cis*)-3-(5-bromo-1H-1,3-benzodiazol-1-il)-1-metilciclobutan-1-ol (1,30 g, 4,62 mmol) en etilenglicol (15 mL) se le añadió $CuCl_2$ (124 mg, 925 µmol) y K_2CO_3 (1,92 g, 13,9 mmol). La mezcla se desgasificó y se purgó con N_2 durante 10 min, y después se agitó a 130°C durante 6 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex Luna C_{18}, 1–30% MeCN:10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar (*cis*)-3-[5-(2-hidroxietoxi)-1H-1,3-benzodiazol-1-il]-1-metilciclobutan-1-ol. MS = 263,1 $[M+H]^+$.

Paso 5: (*cis*)-3-[5-(2-yodoetoxi)-1H-1,3-benzodiazol-1-il]-1-metilciclobutan-1-ol



[1357] A una solución de (*cis*)-3-[5-(2-hidroxietoxi)-1H-1,3-benzodiazol-1-il]-1-metilciclobutan-1-ol (200 mg, 762 µmol) en DCM (5 mL) se añadió I_2 (169 µL, 839 µmol), imidazol (104 mg, 1,52 mmol) y PPh_3 (220 mg, 839 µmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2, DCM:MeOH = 10:1) para dar (*cis*)-3-[5-(2-yodoetoxi)-1H-1,3-benzodiazol-1-il]-1-metilciclobutan-1-ol. MS = 373,0 $[M+H]^+$.

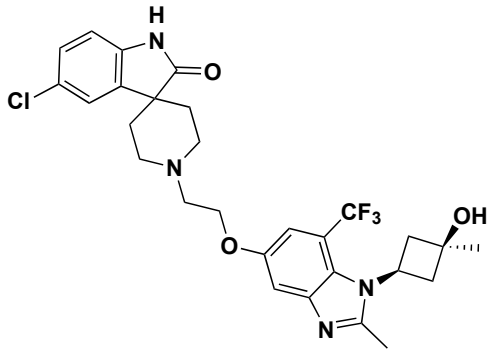
Paso 6: 5-cloro-1'-[2-({1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 351)



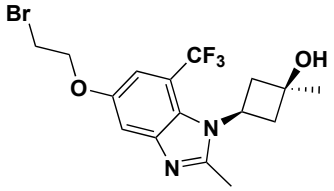
[1358] A una solución de (*cis*)-3-[5-(2-yodoetoxi)-1H-1,3-benzodiazol-1-il]-1-metilciclobutan-1-ol (40,0 mg, 107 µmol) en MeCN (2 mL) se le añadió 5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4,** 32,3 mg, 118 µmol, sal de HCl) y $NaHCO_3$ (36,1 mg, 430 µmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (Phenomenex Luna C_{18}, 5–20% MeCN en H_2O con modificador de ácido fórmico al 0,2%) para dar 5-cloro-1'-[2-({1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 351**, sal de ácido fórmico). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,49 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,69 – 7,46 (m, 2H), 7,32 – 7,13 (m, 2H), 7,01 – 6,77 (m, 2H), 4,58 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,16 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,00 – 2,84 (m, 4H), 2,77 – 2,58 (m, 4H), 2,56 – 2,51 (m, 2H), 1,90 – 1,67 (m, 4H), 1,37 (s, 3H). MS = 481,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 89

5-cloro-1'-[2-({2-metil-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 442)



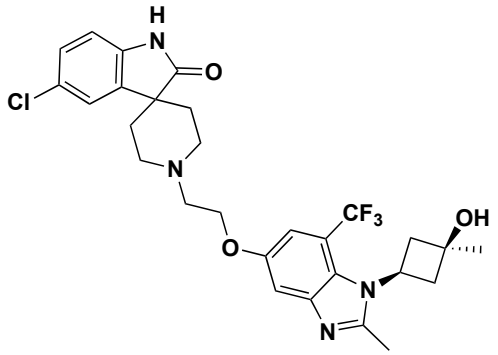
Paso 1: (*cis*)-3-[5-(2-bromoetoxi)-2-metil-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-1-il]-1-metilciclobutan-1-ol



[1359] A una mezcla de 2-methyl-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-

5-ol (**Intermediario A-119**, 1,40 g, 4,66 mmol) y 1,2-dibromoetano (17,5 g, 93,2 mmol) en *i*-PrOH (10 mL) se le añadió Cs_2CO_3 (3,80 g, 11,7 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó dos veces mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 20 g, 0–100% EtOAc/Éter de petróleo) para dar (*cis*)-3-[5-(2-bromoetoxi)-2-metil-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-1-il]-1-metilciclobutan-1-ol. MS = 407,1 / 409,1 $[M+H]^+$.

Paso 2: 5-cloro-1'-[2-({2-metil-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

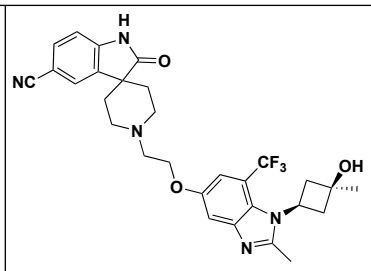
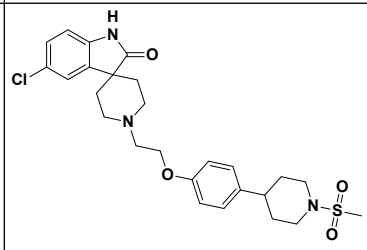
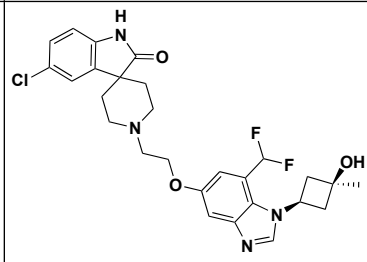
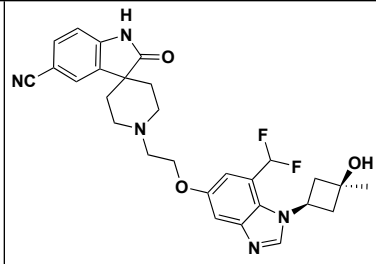
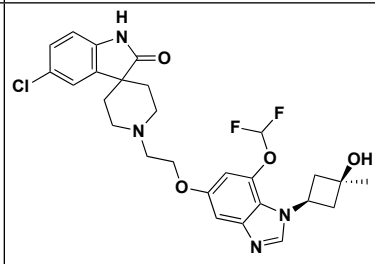
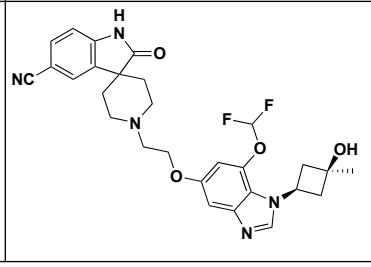


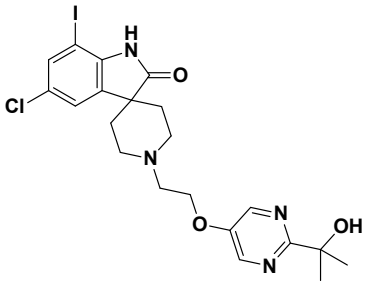
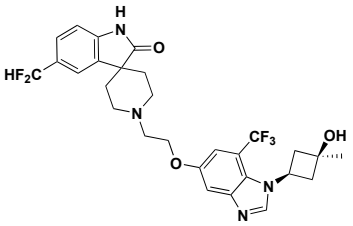
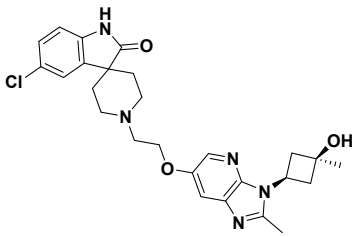
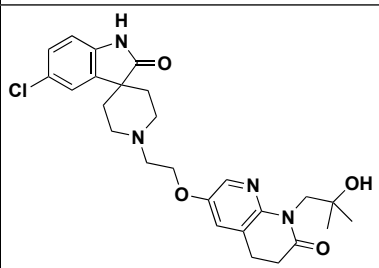
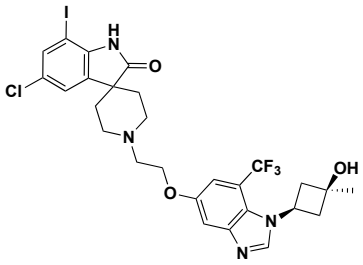
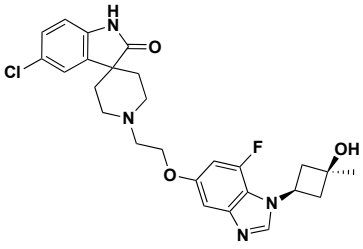
[1360] A una mezcla de (*cis*)-3-[5-(2-bromoetoxi)-2-metil-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-1-il]-1-metilciclobutan-1-ol (150 mg, 368 mmol) y 5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4,** 121 mg, 442 mmol, sal de HCl) en MeCN (4 mL) se le añadió $NaHCO_3$ (92,8 mg, 1,11 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Waters Xbridge OBD C_{18}, 30–60% MeCN:10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 5-cloro-1'-[2-({2-metil-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 442**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,48 (s, 1 H), 7,51 – 7,48 (m, 1 H), 7,47 – 7,43 (m, 1H), 7,23 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,81 – 4,69 (m, 1H), 4,22 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,97 – 2,90 (m, 2H), 2,90 – 2,86 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,83 – 2,76 (m, 2H), 2,73 – 2,70 (m, 2H), 2,46 – 2,45 (m, 2H), 1,83 – 1,75 (m, 2 H), 1,74 – 1,66 (m, 2 H), 1,34 (s, 3 H). MS = 563,1 $[M+H]^+$.

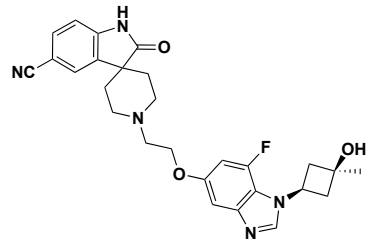
[1361] Los siguientes intermediarios en la **Tabla 38.16** se prepararon según procedimientos análogos a los descritos para el **Compuesto 442** usando los materiales de partida apropiados o intermediarios comunes.

Tabla 38.16

#	Estructura	Nombre IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$	Intermediarios usados

443		1'-[2-({2-metil-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 554,2 Encontrado 554,2	**A-119** **y B-9**
444		5-cloro-1'-{2-[4-(1-metanosulfonilpiperidin-4-il)fenoxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 518,2 Encontrado 518,2	**Procedimiento General para el Intermediario A-104, Paso 2 y B-4**
445		5-cloro-1'-(2-{[7-(difluorometil)-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-1,3-benzodiazol-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 531,2 Encontrado 531,2	**A-120** **y B-4**
446		1'-(2-{[7-(difluorometil)-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-1,3-benzodiazol-5-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 522,2 Encontrado 522,2	**A-120** **y B-9**
447		5-cloro-1'-(2-{[7-(difluorometoxi)-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-1,3-benzodiazol-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 547,2 Encontrados 547,3	**A-121** **y B-4**
448		1'-(2-{[7-(difluorometoxi)-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1H-1,3-benzodiazol-5-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 538,2 Encontrado 538,3	**A-121** **y B-9**

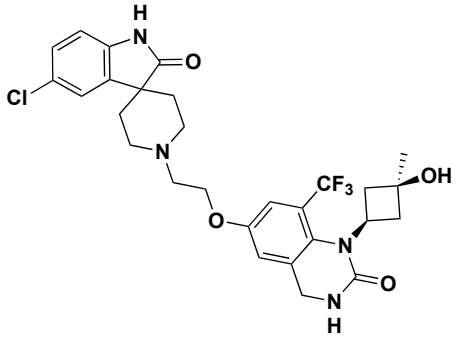
449		5-cloro-1'-(2-((2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-5-il)oxi)etil)-7-yodoespiro[indolina-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 543,1 Encontrado 543,2	**A-100** **y B-24**
450		5-(difluorometil)-1'-[2-({1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 565,2 Encontrado 565,2	**A-92 y B-1**
451		5-cloro-1'-[2-({2-metil-3-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 496,2 Encontrado 496,2	**A-122** **y B-4**
452		5-cloro-1'-(2-{[8-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 499,2 Encontrado 499,2	**A-105** **y B-4**
453		5-cloro-7-yodo-1'-[2-({1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona	Calculado 675,1 Encontrado 675,0	**A-92 y B-24**
454		5-cloro-1'-(2-((7-fluoro-1-((*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)etil)espiro[indolina-3,4'-piperidina]-2-ona	Calculado 499,2 Encontrado 499,2	**A-124 y B-4**

455		1'-(2-((7-fluoro-1-((*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)oxi)etil)-2-oxospiro[indolina-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 490,2 Encontrado 490,2	**A-124 y B-9**

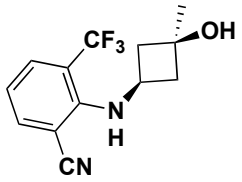
Ejemplo 90

5-cloro-1'-[2-({2-oxo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-8-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

(Compuesto 456)

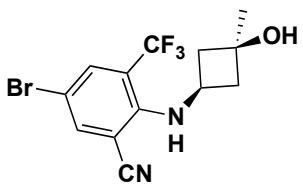


Paso 1: 2-{[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]amino}-3-(trifluorometil)benzonitrilo



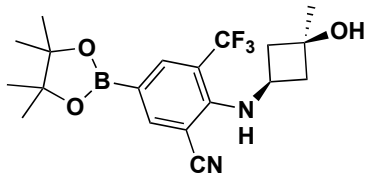
[1362] A una solución de (*cis*)-3-amino-1-metilciclobutanol (12,0 g, 87,3 mmol, sal de HCl) en DMSO (150 mL) se le añadió 2-fluoro-3-(trifluorometil)benzonitrilo (15,0 g, 79,3 mmol) y DIEA (30,8 g, 238 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 6 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (200 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 80 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (cartucho Biotage 40 g, 0–10% EtOAc/Éter de petróleo**)** para dar 2-{[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]amino}-3-(trifluorometil)benzonitrilo. MS = 271,1 $[M+H]^+$.

Paso 2: 5-bromo-2-{[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]amino}-3-(trifluorometil)benzonitrilo



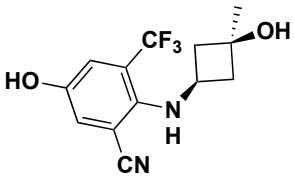
[1363] A una solución de 2-{[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]amino}-3-(trifluorometil)benzonitrilo (12,0 g, 44,4 mmol) en DMF (150 mL) se le añadió NBS (10,3 g, 57,7 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (cartucho Biotage 80 g, 0–15% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 5-bromo-2-{[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]amino}-3-(trifluorometil)benzonitrilo. MS = 349,0 / 351,0 $[M+H]^+$.

Paso 3: 2-{[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]amino}-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)benzonitrilo



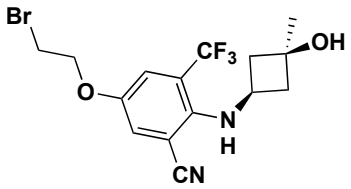
[1364] A una solución de 5-bromo-2-{[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]amino}-3-(trifluorometil)benzonitrilo (9,00 g, 25,8 mmol) en 1,4-dioxano (150 mL) se añadió KOAc (6,32 g, 64,4 mmol), bis(pinacolato)diboro (6,55 g, 25,8 mmo*l)* y $Pd(dppf)Cl_2$ (1,89 g, 2,58 mmol). La mezcla se desgasificó y se purgó con N_2 (3x), después se agitó a 80°C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 2-{[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]amino}-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)benzonitrilo, que se llevó al paso siguiente sin purificación adicional. MS = 397,1 $[M+H]^+$.

Paso 4: 5-hidroxi-2-{[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]amino}-3-(trifluorometil)benzonitrilo



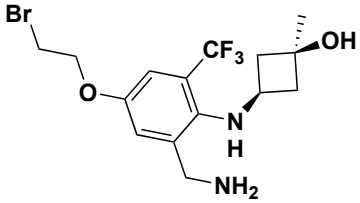
[1365] A una solución de 2-{[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]amino}-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)benzonitrilo (15,0 g, 22,7 mmol, 60 % de pureza) en THF (90 mL) y H_2O (30 mL) se le añadió Oxone (13,9 g, 22,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante adición de Na_2SO_3 (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (cartucho Biotage 80 g, 0–37% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 5-hidroxi-2-{[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]amino}-3-(trifluorometil)benzonitrilo. MS = 287,1 $[M+H]^+$

Paso 5: 5-(2-bromoetoxi)-2-{[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]amino}-3-(trifluorometil)benzonitrilo



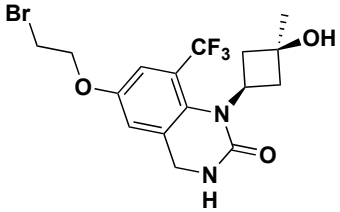
[1366] A una solución de 5-hidroxi-2-{[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]amino}-3-(trifluorometil)benzonitrilo (6,00 g, 20,9 mmol) en 1,2-dibromoetano (63,3 mL, 838 mmol) y MeCN (20 mL) se añadió K_2CO_3 (14,5 g, 105 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se removieron los sólidos mediante filtración. Luego se añadió H_2O (80 mL) al filtrado, y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (cartucho Biotage 40 g, 0–15% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 5-(2-bromoetoxi)-2-{[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]amino}-3-(trifluorometil)benzonitrilo. MS = 393,0 / 395,0 $[M+H]^+$.

Paso 6: (*cis*)-3-{[2-(aminometil)-4-(2-bromoetoxi)-6-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metilciclobutan-1-ol



[1367] A una mezcla de 5-(2-bromoetoxi)-2-{[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]amino}-3-(trifluorometil)benzonitrilo (3,00 g, 7,63 mmol) en THF (50 mL) a 0 °C se añadió 10 M BH_3•Me_2S en Me_2S (2,29 mL. 22,9 mmol). La mezcla después se agitó a 60 °C durante 5 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de MeOH (30 mL) y H_2O (20 mL), después se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar (*cis*)-3-{[2-(aminometil)-4-(2-bromoetoxi)-6-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metilciclobutan-1-ol, que se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. MS = 397,0 / 399,0 $[M+H]^+$.

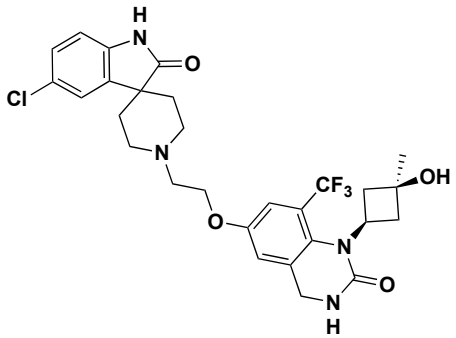
Paso 7: 6-(2-bromoetoxi)-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-8-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-2-ona



[1368] A una solución de (*cis*)-3-{[2-(aminometil)-4-(2-bromoetoxi)-6-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metilciclobutan-1-ol (200 mg, 503 mmol) en THF (5 mL) se añadió CDI (245 mg, 1,51 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 5 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4

anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2, 100% EtOAc) para dar 6-(2-bromoetoxi)-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-8-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-2-ona. MS = 423,0 / 425,0 $[M+H]^+$.

Paso 8: 5-cloro-1'-[2-({2-oxo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-8-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

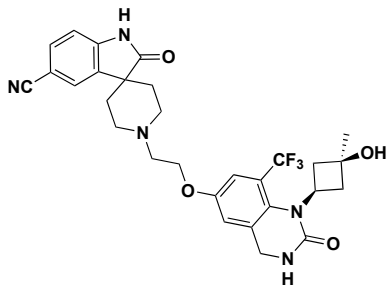


[1369] A una solución de 5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4,** 51,6 mg, 189 mmol, sal de HCl) en MeCN (2 mL) se le añadió 6-(2-bromoetoxi)-1-(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)-8-(trifluorometil)-3,4-dihidroquinazolin-2-ona (80,0 mg, 189 mmol) y $NaHCO_3$ (63,5 mg, 756 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 5 h en atmósfera de N_2. La mezcla se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL**)**. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El filtrado se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex Luna C_{18}, 10–30% MeCN: HCl al 0,04 % en H_2O) para dar 5-cloro-1'-[2-({2-oxo-1- [(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-8-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 456)**. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, sal de HCl): δ 10,96 – 10,66 (m, 1,5H), 10,30 (s, 0,5H), 7,99 (s, 1H), 7,35 – 7,31 (m, 1H), 7,30 – 7,27 (m, 1H), 7,26 – 7,15 (m, 2H), 6,91 (dd, *J* = 8,0, 14,0 Hz, 1H), 5,32 – 4,67 (m, 1H), 4,49 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,87 – 3,55 (m, 7H), 2,55 – 2,51 (m, 1H), 2,39 – 2,28 (m, 2H), 2,24 – 2,12 (m, 1H), 2,06 – 1,86 (m, 4H), 1,16 (s, 3H). MS = 579,1 $[M+H]^+$.

[1370] Los siguientes compuestos en la **Tabla 38.17** se prepararon según procedimientos similares a los pasos descritos para el **Ejemplo 90** usando los materiales de partida apropiados.

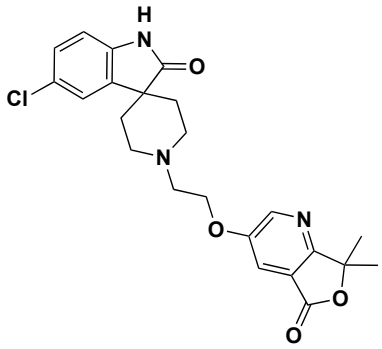
Tabla 38.17

#	Estructura	Nombre IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$	Intermediarios usados

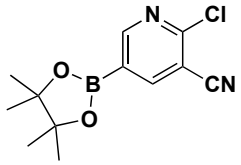
457		2-oxo-1'-[2-({2-oxo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-8-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 570,2 Encontrado 570,1	**B-9**

Ejemplo 91

5-cloro-1'-[2-({7,7-dimetil-5-oxo-5H,7H-furo[3,4-b]piridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 458)

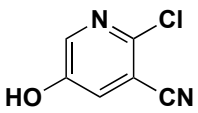


Paso 1: 2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-carbonitrilo



[1371] Una mezcla de 5-bromo-2-cloro-piridin-3-carbonitrilo (10,0 g, 46,0 mmol), bis(pinacolato)diboro (17,5 g, 69,0 mmol), KOAc (11,3 g, 115 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2 \bullet CH_2Cl_2$ (1,88 g, 2,30 mmol) en 1,4-dioxano (100 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 (3x), y después la mezcla se agitó a 90 °C durante 12 h en atmósfera de N_2. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, los sólidos se removieron mediante filtración, y después el filtrado se concentró al vacío para dar 2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-carbonitrilo, que se usó en el paso posterior sin purificación adicional.

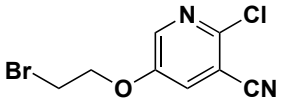
Paso 2: 2-cloro-5-hidroxipiridina-3-carbonitrilo



[1372] A una solución de 2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-carbonitrilo (1,30 g, 4,91 mmol) en THF (10 mL) y H_2O (4 mL) se le añadió Oxone (2,42 g, 3,93 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C

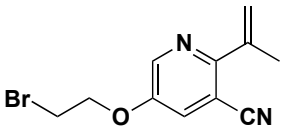
durante 1 h, después se inactivó con solución Na_2SO_3 acuoso saturado (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 12 g, 0–30% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 2-cloro-5-hidroxipiridin-3-carbonitrilo. MS **=** 155,1 $[M+H]^+$.

Paso 3: 5-(2-bromoetoxi)-2-cloropiridina-3-carbonitrilo



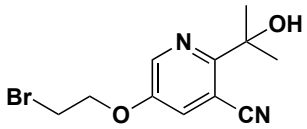
[1373] A una solución de 2-cloro-5-hidroxipiridin-3-carbonitrilo (550 mg, 3,56 mmol) en MeCN (7 mL) se le añadió K_2CO_3 (2,46 g, 17,8 mmol) y 1,2-dibromoetano (20,1 g, 107 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se removieron los sólidos mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 12 g, 0–30% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 5-(2-bromoetoxi)-2-cloropiridin-3-carbonitrilo. MS **=** 260,9 / 262,9 $[M+H]^+$.

Paso 4: 5-(2-bromoetoxi)-2-(prop-1-en-2-il)piridin-3-carbonitrilo



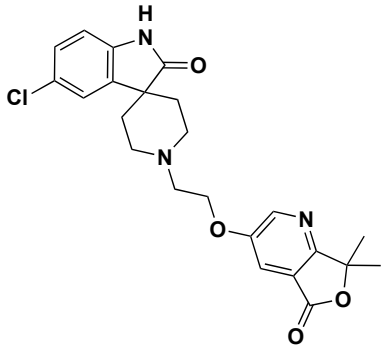
[1374] Una mezcla de 5-(2-bromoetoxi)-2-cloropiridin-3-carbonitrilo (300 mg, 1,15 mmol), 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (386 mg, 2,29 mmol), Cs_2CO_3 (1,87 g, 5,74 mmol) y $Pd(PPh_3)Cl_2$ (8,05 mg, 11,5 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y H_2O (0,5 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 (3x) y luego la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h en una atmósfera de N_2. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 12 g, 0–20% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 5-(2-bromoetoxi)-2-(prop-1-en-2-il)piridin-3-carbonitrilo. MS **=** 267,0 / 269,0 $[M+H]^+$.

Paso 5: 5-(2-bromoetoxi)-2-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-carbonitrilo



[1375] Una mezcla de 5-(2-bromoetoxi)-2-(prop-1-en-2-il)piridin-3-carbonitrilo (100 mg, 374 mmol), tris(2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptanodionato)manganeso(III) (22,6 mg, 37,4 mmol) y fenilsilano (81,0 mg, 749 mmol) en DCM (0,5 mL) e *i*-PrOH (10 mL) se desgasificó y se purgó con O_2 (3x), y luego la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h en una atmósfera de O_2. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 4 g, 0–40% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 5-(2-bromoetoxi)-2-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-carbonitrilo. MS **=** 285,0 / 286,9 $[M+H]^+$.

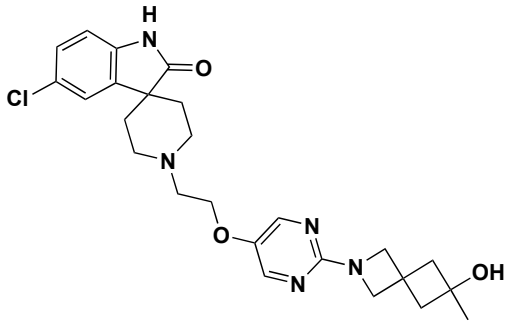
Paso 6: 5-cloro-1'-[2-({7,7-dimetil-5-oxo-5H,7H-furo[3,4-b]piridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona



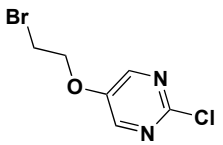
[1376] A una solución de 5-(2-bromoetoxi)-2-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-carbonitrilo (100 mg, 351 mmol) y 5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, 105 mg, 386 mmol, sal de HCl) en MeCN (3 mL) se añadió $NaHCO_3$ (88,4 mg, 1,05 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El filtrado se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex Luna C_{18}, 20–50% MeCN:10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 5-cloro-1'-[2-({7,7-dimetil-5-oxo-5H,7H-furo[3,4-b]piridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 458**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,49 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,33 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,96 – 2,86 (m, 4H), 2,74 – 2,67 (m, 2H), 1,82 – 1,67 (m, 4H), 1,61 (s, 6H). MS **=** 442,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 92

5-cloro-1'-{2-[(2-{6-hidroxi-6-metil-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il}pirimidin-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 459)



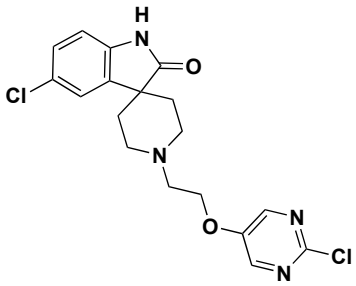
Paso 1: 5-(2-bromoetoxi)-2-cloropirimidina



[1377] A una solución de 2-cloropirimidin-5-ol (1,00 g, 7,66 mmol) en DMF (7,661 mL) se le añadió 1,2-dibromoetano (15,3 mL) y Cs_2CO_3 (7,49 g, 23,0 mmol). La reacción se calentó a 90 °C durante 16 h. La

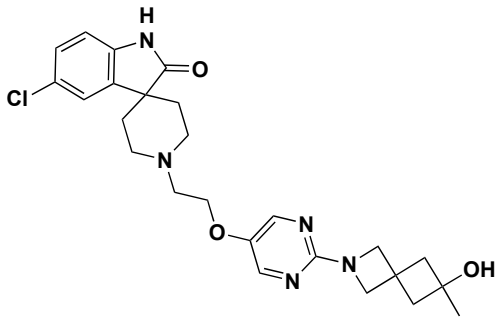
reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (30 mL), y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 50 g, 0–100 % EtOAc/Hexanos) para dar 5-(2-bromoetoxi)-2-cloropirimidina. MS = 236,96 $[M+H]^+$.

Paso 2: 5-cloro-1'-{2-[(2-cloropirimidin-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona



[1378] A un vial se le añadió 5-(2-bromoetoxi)-2-cloropirimidina (1,23 g, 5,18 mmol), 5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, 1,34 g, 4,92 mmol, sal de HCl), K_2CO_3 (2,15 g, 15,5 mmol), y KI (860 mg, 5,18 mmol) seguido de DMF (17,3 mL). La mezcla se calentó a 65 °C durante 4 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con H_2O (100 mL). El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó al vacío para dar 5-cloro-1'-{2-[(2-cloropirimidin-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. MS = 393,2 $[M+H]^+$.

Paso 3: 5-cloro-1'-{2-[(2-{6-hidroxi-6-metil-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il}pirimidin-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

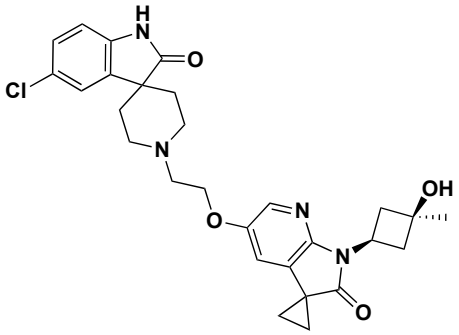


[1379] A una solución de 5-cloro-1'-{2-[(2-cloropirimidin-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (75,0 mg, 0,191 mmol) y 6-metil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-ol (156 mg, 0,954 mmol, sal de HCl) en DMSO (0,381 mL) se añadió trietilamina (0,132 mL, 0,954 mmol). La reacción se calentó a 100 °C bajo irradiación con microondas durante 1 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con H_2O (1 mL) y MeCN (1 mL). La solución resultante se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex Kinetex C_{18}, 5–50% MeCN en H_2O con modificador NH_4OH al 0,1 %) para dar 5-cloro-1'-{2-[(2-{6-hidroxi-6-metil-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il}pirimidin-5-il)oxi]etil}-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona **(Compuesto 459)**. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, 29/30H): δ 10,41 (s, 1H), 8,15 – 8,06 (m, 2H), 7,42 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J* = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,27 – 4,02

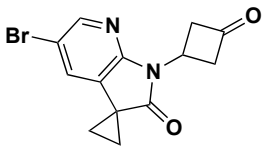
(m, 2H), 3,94 – 3,77 (m, 4H), 2,87 – 2,77 (m, 2H), 2,73 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,65 – 2,55 (m, 2H), 2,16 – 2,07 (m, 3H), 1,77 – 1,57 (m, 4H), 1,12 (s, 3H). MS = 484,28 $[M+H]^+$.

Ejemplo 93

5-cloro-1'-(2-{2'-oxo-1'-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-iloxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 460)

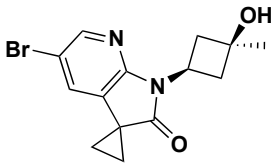


Paso 1: 5'-bromo-1'-(3-oxociclobutil)espiro[ciclopropano-1,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'-ona



[1380] A una solución de 5'-bromo-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'-ona (600 mg, 2,51 mmol) en DMF (8,37 mL) se añadió K_2CO_3 (1,04 g, 7,53 mmol) seguido de 3-bromociclobutan-1-ona (0,56 g, 3,77 mmol). La reacción se dejó agitar hasta temperatura ambiente durante 3 h, después se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y después se concentraron al vacío para dar 5'-bromo-1'-(3-oxociclobutil)-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'-ona, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS = 307,02 $[M+H]^+$.

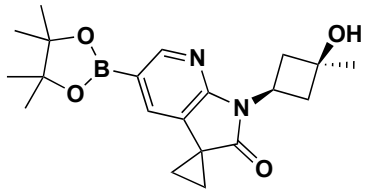
Paso 2: 5'-bromo-1'-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirrolo[2,3-b]piridina]-2'-ona



[1381] A una solución de 5'-bromo-1'-(3-oxociclobutil)-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'-ona (700 mg, 2,28 mmol) en THF (11,4 mL) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de bromuro de metilmagnesio 3,0 M en THF (0,836 mL, 2,51 mmol). La reacción se dejó agitar a 0 °C durante 1 h, después se inactivó con solución de NH_4Cl acuoso saturado (30 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y después se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 50 g, 0–100% EtOAc/hexanos) para proporcionar 5'-bromo-1'-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1',2'-

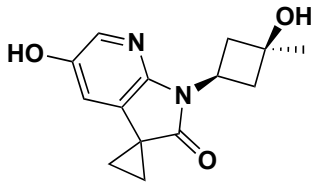
dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'-ona MS = 323,1 $[M+H]^+$.

Paso 3: 1'-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'-ona



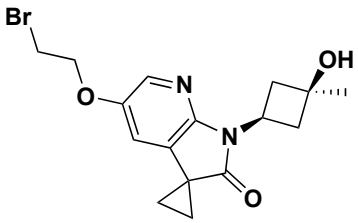
[1382] A una solución de 5'-bromo-1'-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'-ona (480 mg, 1,49 mmol) y bis(pinacolato)diboro (0,566 g, 2,23 mmol) en 1,4-dioxano (4,95 mL) se le añadió $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0,121 g, 0,149 mmol) y KOAc (0,437 g, 4,46 mmol). La mezcla se roció con N_2 durante 5 min, y luego la reacción se calentó a 90 °C durante 16 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (20 mL), y se filtró a través de Celite. El filtrado resultante se concentró al vacío para proporcionar 1'-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'-ona, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS = 371,3 $[M+H]^+$.

Paso 4: 5'-hidroxi-1'-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirrolo[2,3-b]piridina]-2'-ona



[1383] A una solución de 1'-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-5'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'-ona (550 mg, 1,49 mmol) en MeOH (7,43 mL) se le añadió gota a gota 30% H_2O_2 en H_2O (0,486 mL, 4,46 mmol). La reacción se agitó durante 1 h, después se diluyó con MeOH (20 mL) y se concentró al vacío para proporcionar 5'-hidroxi-1'-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'-ona, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS = 261,1 $[M+H]^+$.

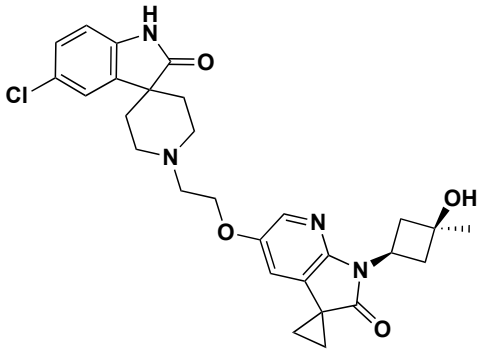
Paso 5: 5'-(2-bromoetoxi)-1'-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'-ona



[1384] A una solución de 5'-hidroxi-1'-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'-ona (400 mg, 1,54 mmol) en DMF (1,54 mL) se le añadió 1,2-dibromoetano (7,68

mL) y Cs_2CO_3 (1,502 g, 4,61 mmol). La reacción se calentó 90 °C durante 4 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (30 mL). La solución se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 25 g, 0–70% EtOAc/hexanos) para proporcionar 5'-(2-bromoetoxi)-1'-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'-ona. MS = 367,13 $[M+H]^+$.

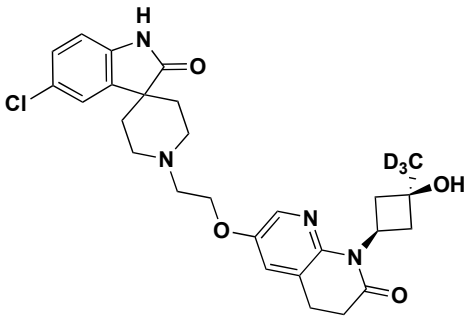
Paso 6: 5-cloro-1'-(2-{2'-oxo-1'-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-iloxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona



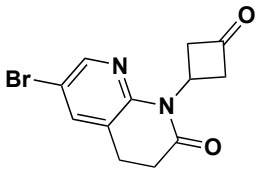
[1385] A una solución de 5'-(2-bromoetoxi)-1'-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'-ona (100 mg, 0,272 mmol) y 5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, 74,0 mg, 0,272 mmol, sal de HCl) en DMF (1,361 mL) se le añadió K_2CO_3 (113 mg, 0,817 mmol) y KI (45,0 g, 0,272 mmol). La reacción se calentó hasta 60 °C durante 3 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con H_2O (1,5 mL) y MeCN (0,5 mL), y después se filtró. El filtrado se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex Kinetex C_{18}, 5–50% MeCN en H_2O con modificador de ácido fórmico al 0,1%) para dar 5-cloro-1'-(2-{2'-oxo-1'-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-iloxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 460**). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10,50 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,48 – 4,38 (m, 1H), 4,16 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,05 – 2,99 (m, 2H), 2,99 – 2,91 (m, 2H), 2,91 – 2,84 (m, 2H), 2,77 – 2,68 (m, 2H), 2,28 – 2,21 (m, 2H), 1,83 – 1,66 (m, 6H), 1,58 – 1,53 (m, 2H), 1,31 (s, 3H). MS = 523,17 $[M+H]^+$.

Ejemplo 94

5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(*cis*)-3-hidroxi-3-($^2H_3$)metilciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 461)

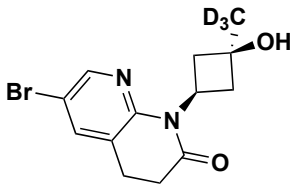


Paso 1: 6-bromo-1-(3-oxociclobutil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona



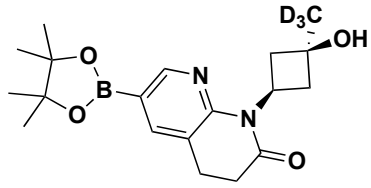
[1386] A una solución de 6-bromo-3,4-dihidro-1H-1,8-naftiridin-2-ona (5,00 g, 22,0 mmol) en DMF (100 mL) se le añadió K_2CO_3 (9,13 g, 66,1 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h y luego se añadió gota a gota 3-bromociclobutan-1-ona (4,92 g, 33,0 mmol) mediante una bomba de jeringa durante 20 h. La mezcla se vertió en H_2O (200 mL) y precipitó un sólido. El sólido se aisló mediante filtración, y los residuos de filtración se secaron al vacío para proporcionar 6-bromo-1-(3-oxociclobutil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. MS = 295,04 $[M+H]^+$.

Paso 2: 6-bromo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-($^2H_3$)metilciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona



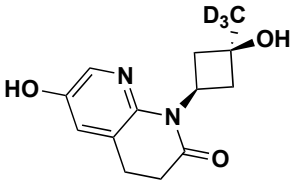
[1387] A una solución de 6-bromo-1-(3-oxociclobutil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona (4,34 g, 14,7 mmol) en THF (73,5 mL) a 0 °C se le añadió CD_3MgI 1,0 M en Et_2O (17,6 mL, 17,6 mmol) gota a gota. La reacción se dejó templar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla se inactivó con solución de NH_4Cl acuoso saturado (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, después se concentraron al vacío. El residuo se recogió en DCM, los sólidos se removieron mediante filtración, y el filtrado se concentró al vacío para dar 6-bromo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-($^2H_3$)metilciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona. MS = 314,1 $[M+H]^+$.

Paso 3: 1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-($^2H_3$)metilciclobutil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona



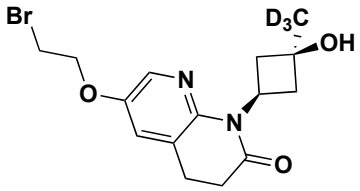
[1388] Una solución de 6-bromo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-(²H$_3$)metilciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona (4,13 g, 12,4 mmol), bis(pinacolato)diboro (4,71 g, 18,5 mmol), Pd(dppf)Cl$_2$ (0,904 g, 1,24 mmol) y KOAc (3,64 g, 37,1 mmol) en 1,4-dioxano (61,8 mL) se roció con N_2y luego se calentó a 90 °C durante 16 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (150 mL), después se filtró a través de Celite. El filtrado resultante se concentró al vacío para dar 1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-(²H$_3$)metilciclobutil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS = 362,34 $[M+H]^+$.

Paso 4: 6-hidroxi-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-(²H$_3$)metilciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona



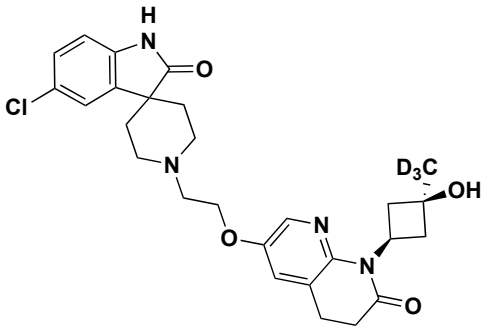
[1389] A una solución de 1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-(²H$_3$)metilciclobutil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona (4,46 g, 12,346 mmol) en MeOH (61,7 mL) se añadió gota a gota 30% H_2O_2 en H_2O (3,78 mL, 37,0 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h, después se concentró al vacío para dar 6-hidroxi-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-(²H$_3$)metilciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS = 252,2 $[M+H]^+$.

Paso 5: 6-(2-bromoetoxi)-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-(²H$_3$)metilciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona



[1390] 6-hidroxi-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-(²H$_3$)metilciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona (1,00 g, 3,98 mmol) se disolvió en DMF (3,98 mL), luego se añadió Cs_2CO_3 (3,89 g, 11,9 mmol) y 1,2-dibromoetano (13,3 mL) y la reacción se calentó a 90 °C durante 8 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de Celite, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en sílice gel (cartucho Biotage 50 g, 0–100% EtOAc/Hexanos) para proporcionar 6-(2-bromoetoxi)-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-(²H$_3$)metilciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona. MS = 358,16 $[M+H]^+$.

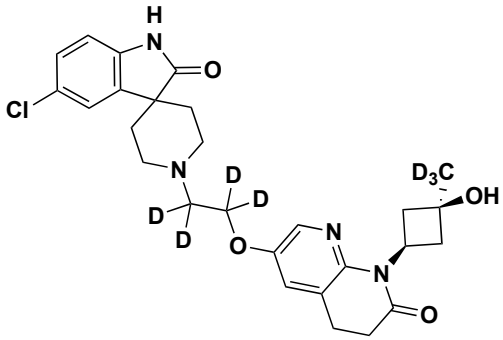
Paso 6: 5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(*cis*)-3-hidroxi-3-(²H$_3$)metilciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona



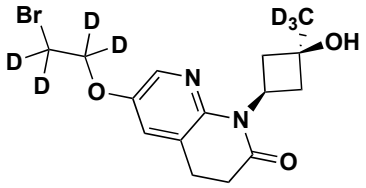
[1391] A una solución de 6-(2-bromoetoxi)-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-(²H ₃)metilciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona (500 mg, 1,40 mmol) y 5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, 0,381 g, 1,40 mmol, sal de HCl) en DMF (2,79 mL) se le añadió K_2CO_3 (0,579 g, 4,19 mmol) y KI (0,232 g, 1,40 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante 3 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se vertió en H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se combinaron y se lavaron con solución de LiCl al 5% en H_2O (50 mL). La fase orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía de gel de sílice en fase inversa (cartucho Biotage 30 g C_{18}, 5–50% MeCN/H_2O con 0,1% NH_4OH) para dar 5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(*cis*)-3-hidroxi-3-(²H ₃)metilciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 461**). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10,48 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,28 – 4,20 (m, 1H), 4,18 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,95 – 2,88 (m, 2H), 2,85 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,82 – 2,77 (m, 2H), 2,73 – 2,66 (m, 2H), 2,47 – 2,41 (m, 3H), 2,37 – 2,31 (m, 3H), 1,81 – 1,74 (m, 2H), 1,74 – 1,67 (m, 2H). MS = 514,27 $[M+H]^+$.

Ejemplo 95

5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(*cis*)-3-hidroxi-3-(²H ₃)metilciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)(1,1,2,2-²H₄)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 462)

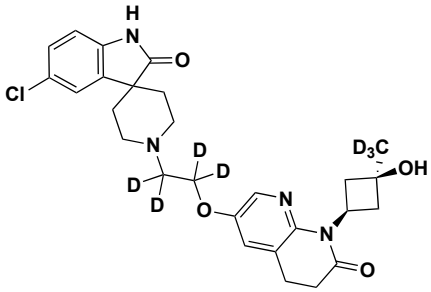


Paso 1: 6-[2-bromo(1,1,2,2-²H ₄)etoxi]-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-(²H ₃)metilciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona



[1392] A una solución de 6-hidroxi-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-(²H ₃)metilciclobutil]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona (**Ejemplo 94,** Paso 4, 3,00 g, 11,9 mmol) en DMF (23,9 mL) se añadió dibromo(²H₄)etano (45,8 g, 239 mmol) y Cs_2CO_3 (11,7 g, 35,8 mmol). La reacción se calentó a 90 °C durante 8 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (100 mL), se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en sílice gel (cartucho Biotage 100 g, 0–80% EtOAc/Hexanos) para proporcionar 6-[2-bromo(1,1,2,2-²H ₄)etoxi]-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-(²H ₃)metilciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ona. MS = 362,2 $[M+H]^+$.

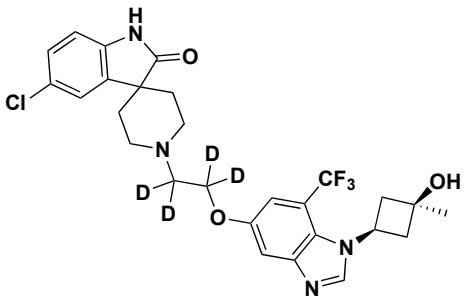
Paso 2: 5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(*cis*)-3-hidroxi-3-(²H ₃)metilciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)(1,1,2,2-²H₄)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona



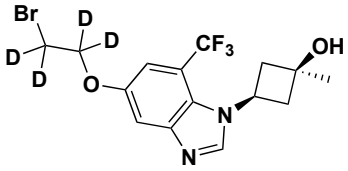
[1393] A una solución de 6-[2-bromo(1,1,2,2-²H ₄)etoxi]-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-(²H ₃)metilciclobutil]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2-ona (1,40 g, 3,86 mmol) y 5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, 1,06 g, 3,86 mmol, sal de HCl) en DMF (7,729 mL) se añadió K_2CO_3 (1,60 g, 11,6 mmol) y KI (0,642 g, 3,86 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante 3 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (50 mL). La mezcla después se filtró a través de una almohadilla de Celite, y el filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía de gel de sílice en fase inversa (cartucho Biotage 30 g C_{18}, 5–50% MeCN/H_2O con 0,1% NH_4OH) para dar 5-cloro-1'-[2-({7-oxo-8-[(*cis*)-3-hidroxi-3-(²H ₃)metilciclobutil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il}oxi)(1,1,2,2-²H ₄)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona **(Compuesto 462)**. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, 22/24 H): δ 10,43 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,17 (p, *J* = 8,3 Hz, 1H), 2,92 – 2,79 (m, 2H), 2,73 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,67 – 2,58 (m, 2H), 2,41 – 2,34 (m, 2H), 2,31 – 2,22 (m, 2H), 1,75 – 1,59 (m, 4H). MS = 518,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 97

5-cloro-1'-[2-({1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)(1,1,2,2-²H₄)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 463)

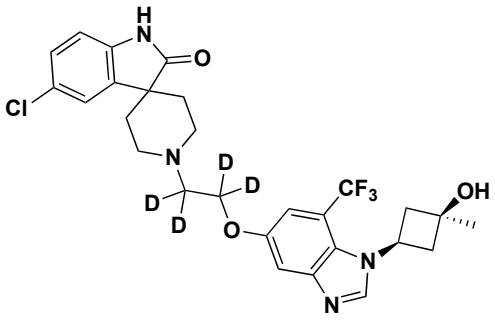


Paso 1: (*cis*)-3-{5-[2-bromo(1,1,2,2-$^2H_4$)etoxi]-7-(trifluorometil)-1,3-benzodiazol-1-il}-1-metilciclobutan-1-ol



[1394] A una solución de 1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-5-ol (**Intermediario A-92**, 250 mg, 0,873 mmol) y Cs_2CO_3 (0,854 g, 2,62 mmol) en DMF (1,747 mL) se le añadió dibromo($^2H_4$)etano (0,838 g, 4,367 mmol). La reacción se calentó a 90 °C durante 3 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (30 mL), y después se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró, y el filtrado se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 25 g, 0–10 % MeOH/DCM) para proporcionar (*cis*)-3-{5-[2-bromo(1,1,2,2-$^2H_4$)etoxi]-7-(trifluorometil)-1,3-benzodiazol-1-il}-1-metilciclobutan-1-ol. MS = 397,2 / 399,2 $[M+H]^+$.

Paso 2: 5-cloro-1'-[2-({1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)(1,1,2,2-$^2H_4$)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona

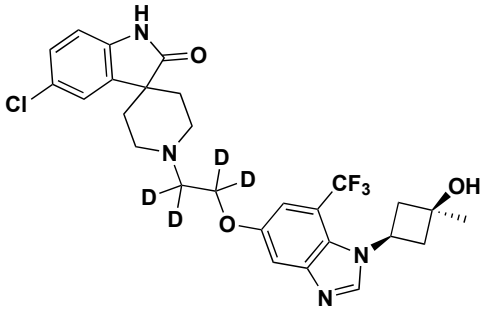


[1395] A una solución de (*cis*)-3-{5-[2-bromo(1,1,2,2-$^2H_4$)etoxi]-7-(trifluorometil)-1,3-benzodiazol-1-il}-1-metilciclobutan-1-ol (257 mg, 0,647 mmol) y 5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, 0,177 g, 0,647 mmol, sal de HCl) en DMF (1,29 mL) se le añadió K_2CO_3 (0,268 g, 1,94 mmol) y KI (0,107 g, 0,647 mmol). La reacción se calentó 60 °C durante 3 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y la solución se diluyó con H_2O 1,5 mL) y MeCN 1,5 mL). La mezcla se purificó mediante cromatografía de fase inversa en sílice gel (cartucho Biotage 30 g C_{18}, 5–60% MeCN/H_2O con 0,1% NH_4OH) para dar 5-cloro-1'-[2-({1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-5-

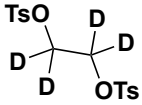
il}oxi)(1,1,2,2-$^2H_4$)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 463**). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10,42 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J* = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,51 (p, *J* = 8,3 Hz, 1H), 2,92 – 2,83 (m, 2H), 2,70 – 2,60 (m, 2H), 2,59 – 2,48 (m, 4H), 1,78 – 1,69 (m, 2H), 1,68 – 1,59 (m, 2H), 1,27 (s, 3H). MS = 553,2 $[M+H]^+$.

Procedimiento alternativo para el Ejemplo 97

5-cloro-1'-[2-({1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)(1,1,2,2-$^2H_4$)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 463)

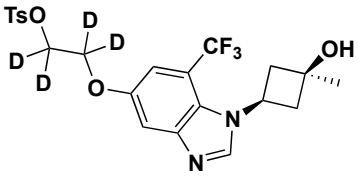


Paso 1: 1-metil-4-({2-[(4-metilbencenosulfonil)oxi](1,1,2,2-$^2H_4$)etoxi}sulfonil)benceno



[1396] A una mezcla a 0 °C de ($^2H_4$)etano-1,2-diol (5,00 g, 75,7 mmol) y TsCl (31,7 g, 166 mmol) en DCM (150 mL) se le añadió gota a gota TEA (26,3 mL, 189 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se vertió en agua con hielo (300 mL) y se extrajo con DCM (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido cítrico 10% p/p en H_2O (200 mL) y salmuera (100 mL), se secaron en Na_2SO_4, y se concentraron al vacío. El residuo se trituró en MTBE (150 mL) durante 30 min. La mezcla se filtró para recoger el sólido, que se secó al vacío para proporcionar 1-metil-4-({2-[(4-metilbencenosulfonil)oxi](1,1,2,2-$^2H_4$)etoxi}sulfonil)benceno, que se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. MS = 374,9 $[M+H]^+$.

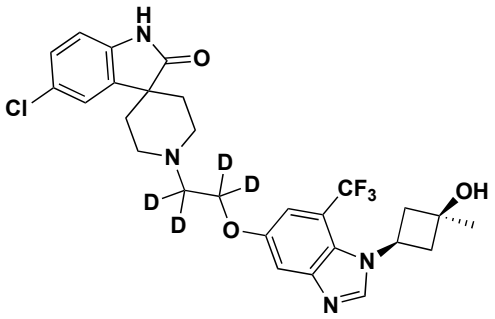
Paso 2: 2-({1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)(1,1,2,2-$^2H_4$)etil 4-metilbenceno-1-sulfonato



[1397] Una mezcla de 1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-5-ol (**Intermediario A-92**, 1,00 g, 3,49 mmol), 1-metil-4-({2-[(4-metilbencenosulfonil)oxi](1,1,2,2-$^2H_4$)etoxi}sulfonil)benceno (3,92 g, 10,5 mmol) y K_2CO_3 (1,45 g, 10,5 mmol) en DMF (60 mL) se agitó a 50 °C

durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en H_2O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (cartucho SepaFlash 20 g, 0–80% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 2-({1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)(1,1,2,2-$^2H_4$)etil 4-metilbenceno-1-sulfonato. MS = 489,1 $[M+H]^+$.

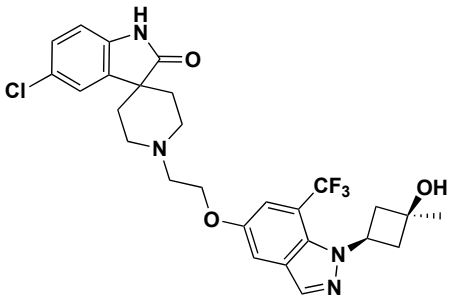
Paso 3: 5-cloro-1'-[2-({1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)(1,1,2,2-$^2H_4$)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 463)



[1398] Una mezcla de 4-metilbenceno-1-sulfonato de 2-({1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)(1,1,2,2-$^2H_4$)etilo (700 mg, 1,43 mmol), 5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, 431 mg, 1,58 mmol, sal de HCl) y $NaHCO_3$ (602 mg, 7,16 mmol) en MeCN (30 mL) se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, precipitaron sólidos. Los sólidos se aislaron mediante filtración, y los residuos de filtración se purificaron adicionalmente mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex Luna C_{18}, 5–50% MeCN:0,04% HCl en H_2O) para dar 5-cloro-1'-[2-({1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)(1,1,2,2-$^2H_4$)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 463, sal de HCl, 24/24 H). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,09 (br s, 0,5H), 10,81 (s, 0,5H), 10,73 (s, 0,5H), 10,49 (br s, 0,5H), 9,08 – 9,03 (m, 1H), 7,99 (s, 0,5H), 7,73 – 7,71 (m, 1H), 7,50 – 7,40 (m, 1H), 7,26 – 7,24 (m, 1H), 7,17 (s, 0,5H), 6,94 – 6,88 (m, 1H), 4,64 – 4,55 (m, 1H), 3,88 – 3,59 (m, 4H), 2,67 – 2,50 (m, 5H), 2,21 – 1,97 (m, 1H), 1,98 – 1,95 (m, 2H), 1,34 (s, 3H). MS = 552,9 $[M+H]^+$.

Ejemplo 98

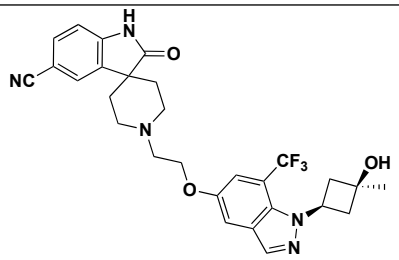
5-cloro-1'-[2-({1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-indazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 464)



[1399] Una mezcla de 4-metilbenceno-1-sulfonato de 2-({1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-indazol-5-il}oxi)etilo (**Intermediario A-123**, 80,0 mg, 165 µmol), 5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, 49,6 mg, 182 µmol, sal de HCl) y $NaHCO_3$ (69,4 mg, 826 µmol) en MeCN (4 mL) se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El filtrado se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex Luna C_{18}, 5–35% MeCN:0,04% HCl en H_2O) para dar 5-cloro-1'-[2-({1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-indazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 464**). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, sal de HCl): δ 10,80 (s, 0,5H), 10,73 (s, 0,5H), 10,60 (br s, 0,5H), 10,09 (s, 0,5H), 8,34 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,99 (s, 0,5H), 7,74 (s, 1H), 7,58 (dd, *J* = 12,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,35 – 7,25 (m, 1H), 7,16 (d, *J* = 1,6 Hz, 0,5H), 6,94 – 6,88 (m, 1H), 5,29 (br s, 1H), 4,80 – 4,73 (m, 1H), 4,54 – 4,53 (m, 2H), 3,90 – 3,75 (m, 5H), 3,45 – 3,35 (m, 1H), 2,76 (t, *J* = 10,8 Hz, 2H), 2,50 – 2,45 (m, 3H), 2,24 – 2,12 (m, 1H), 2,06 – 1,86 (m, 2H), 1,16 (s, 3H). MS = 549,2 $[M+H]^+$.

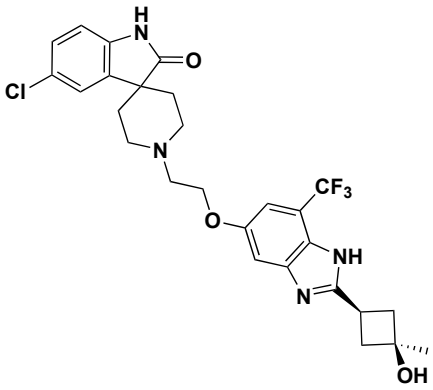
[1400] Los siguientes compuestos en la **Tabla 38.20** se prepararon según procedimientos similares a los pasos descritos para el **Ejemplo 98** usando los materiales de partida apropiados.

Tabla 38.20

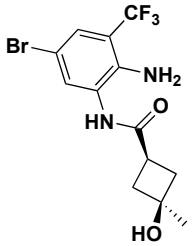
#	Estructura	Nombre IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$	Intermediarios usados
465		2-oxo-1'-[2-({1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-indazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 540,2 Encontrado 540,2	**A-123** y **B-9**

Ejemplo 99

5-cloro-1'-[2-({2-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 466)

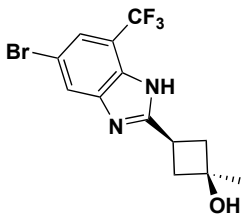


Paso 1: (*cis*)-*N*-[2-amino-5-bromo-3-(trifluorometil)fenil]-3-hidroxi-3-metilciclobutano-1-carboxamida



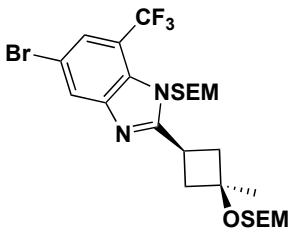
[1401] A una solución de ácido 3-hidroxi-3-metil-ciclobutanocarboxílico (1,53 g, 11,8 mmol) en DCM (30 mL) se le añadió DIEA (5,12 mL, 29,4 mmol) y HATU (5,37 g, 14,1 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 min, se añadió 5-bromo-3-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina (3,00 g, 11,76 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se vertió en H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar (*cis*)-*N*-[2-amino-5-bromo-3-(trifluorometil)fenil]-3-hidroxi-3-metilciclobutano-1-carboxamida. MS = 367,0 / 369,0 $[M+H]^+$.

Paso 2: (*cis*)-3-[5-bromo-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metilciclobutan-1-ol



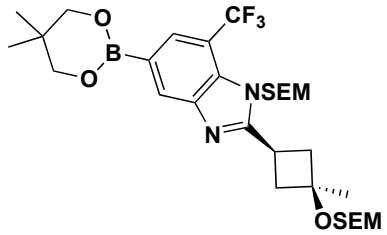
[1402] Una solución de (*cis*)-*N*-[2-amino-5-bromo-3-(trifluorometil)fenil]-3-hidroxi-3-metilciclobutano-1-carboxamida (5,00 g, 13,6 mmol) en ácido acético (50 mL) se calentó a 90 °C y se agitó a 90 °C durante 5 h. Después de enfriar hasta 0 °C, la mezcla de reacción se ajustó a pH = 7 mediante adición de Na_2CO_3 acuoso saturado, después se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (cartucho SepaFlash 40 g, 0–60% EtOAc/Éter de petróleo) para dar (*cis*)-3-[5-bromo-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metilciclobutan-1-ol. MS =349,0 / 350,9 $[M+H]^+$.

Paso 3: 5-bromo-2-[(*cis*)-3-metil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}ciclobutil]-7-(trifluorometil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,3-benzodiazol



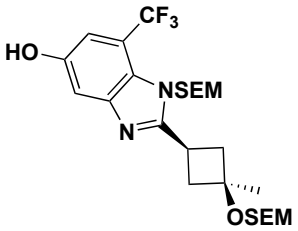
[1403] A una solución a 0 °C de (*cis*)-3-[5-bromo-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metilciclobutan-1-ol (1,50 g, 4,30 mmol) en THF (20 mL) se añadió en porciones NaH (309 mg, 7,73 mmol, 60 % en aceite mineral). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego se añadió gota a gota una solución de SEMCl (1,52 mL, 8,59 mmol) en THF (8 mL). La mezcla resultante se templó a temperatura ambiente y después se agitó durante 16 h. La reacción se enfrió a 0–10 °C, se inactivó con solución de NH_4Cl acuoso saturado (20 mL), y después se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Welch Xtimate C_{18}, 45–65% MeCN %:NH_4HCO_3 10 mM en H_2O) para dar 5-bromo-2-[(*cis*)-3-metil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}ciclobutil]-7-(trifluorometil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,3-benzodiazol. MS =609,0 / 611,0 $[M+H]^+$

Paso 4: 5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2-[(*cis*)-3-metil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}ciclobutil]-7-(trifluorometil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,3-benzodiazol



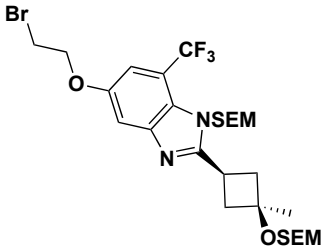
[1404] Una mezcla de 5-bromo-2-[(*cis*)-3-metil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}ciclobutil]-7-(trifluorometil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,3-benzodiazol (300 mg, 492 µmol), KOAc (72,4 mg, 738 µmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (18,0 mg, 24,6 µmol) y bis(neopentilglicolato)diboro (222 mg, 984 µmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 (3x), y luego la mezcla se calentó a 90 °C y se agitó a 90 °C durante 3 h en una atmósfera de N_2. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para dar 5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2-[(*cis*)-3-metil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}ciclobutil]-7-(trifluorometil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,3-benzodiazol, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. MS =575,3 $[M-C_5H_8+H]^+$

Paso 5: 2-[(*cis*)-3-metil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}ciclobutil]-7-(trifluorometil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,3-benzodiazol-5-ol



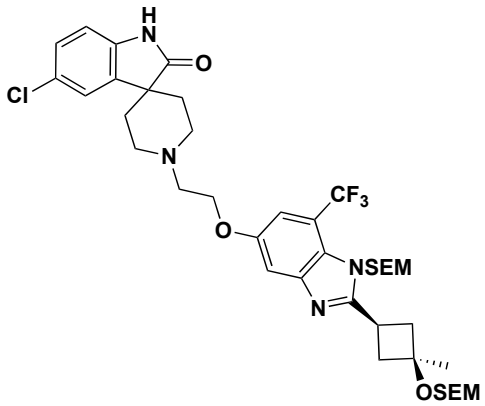
[1405] A una solución de 5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2-[(*cis*)-3-metil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}ciclobutil]-7-(trifluorometil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,3-benzodiazol (600 mg, 934 µmol) en THF (6 mL) y H_2O (2 mL) se añadió Oxone (861 mg, 1,40 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se inactivó con solución de Na_2SO_3 acuoso saturado (30 mL), y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó dos veces mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho Biotage 12 g, 0–19% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 2-[(*cis*)-3-metil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}ciclobutil]-7-(trifluorometil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,3-benzodiazol-5-ol. MS = 547,2 $[M+H]^+$.

Paso 6: 5-(2-bromoetoxi)-2-[(*cis*)-3-metil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}ciclobutil]-7-(trifluorometil)-1-{[2- (trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,3-benzodiazol



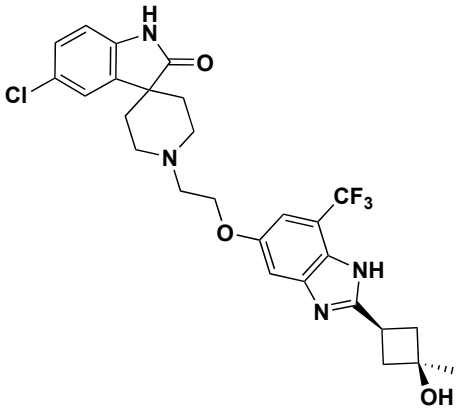
[1406] A una solución de 2-[(*cis*)-3-metil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}ciclobutil]-7-(trifluorometil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,3-benzodiazol-5-ol (130 mg, 238 µmol) y 1,2-dibromoetano (206 µL, 2,38 mmol) en *i*-PrOH (5 mL) se le añadió Cs_2CO_3 (232 mg, 713 µmol). La mezcla se calentó a 60 °C y se agitó a 60°C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó dos veces mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho SepaFlash 4 g, 0–15% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 5-(2-bromoetoxi)-2-[(*cis*)-3-metil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}ciclobutil]-7-(trifluorometil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,3-benzodiazol. MS =653,1 / 655,1 $[M+H]^+$

Paso 7: 5-cloro-1'-[2-({2-[(*cis*)-3-metil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}ciclobutil]-7-(trifluorometil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona



[1407] A una solución de 5-(2-bromoetoxi)-2-[(*cis*)-3-metil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}ciclobutil]-7-(trifluorometil)-1-{[2 -(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,3-benzodiazol (60,0 mg, 91,78 µmol) y 5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, 30,1 mg, 110 µmol, sal de HCl) en MeCN (3 mL) se añadió $NaHCO_3$ (38,6 mg, 459 µmol). La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó a 80°C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para dar 5-cloro-1'-[2-({2-[(*cis*)-3-metil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}ciclobutil]-7-(trifluorometil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. MS = 809,3 $[M+H]^+$.

Paso 8: 5-cloro-1'-[2-({2-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 466)

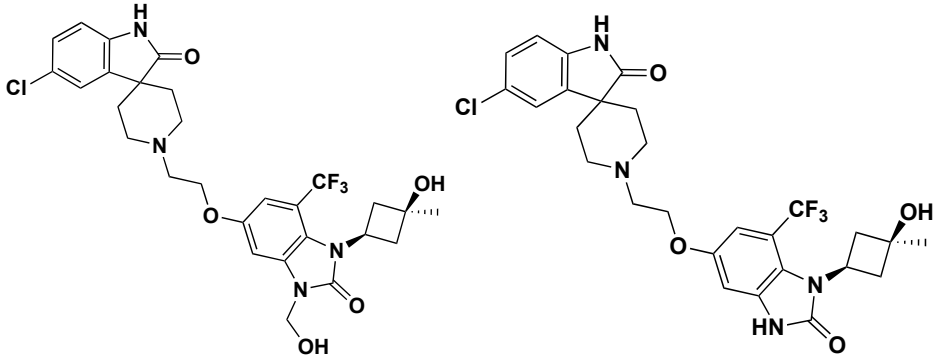


[1408] A una mezcla de 5-cloro-1'-[2-({2-[(*cis*)-3-metil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}ciclobutil]-7-(trifluorometil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (90,0 mg, 111 µmol) en DCM (2 mL) se le añadió TFA (165 µL, 2,22 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, y después se removió DCM a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (2 mL) y luego se añadió $NH_3 \cdot H_2O$ al 30 % en H_2O (285 µl, 2,22 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se concentró a presión reducida para remover THF. La mezcla residual se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Waters Xbridge BEH C_{18}, 30–60% MeCN:10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 5-cloro-1'-[2-({2-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 466**). ^{1}H NMR (400

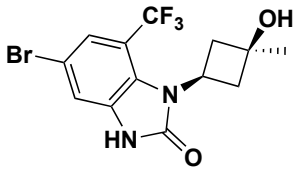
MHz, DMSO-d_6): δ 12,43 (br s, 1H), 10,49 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,29 – 7,20 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,15 (br s, 1H), 4,21 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,32 – 3,20 (m, 1H), 2,90 – 2,85 (m, 4H), 2,73 – 2,68 (m, 2H), 2,40 – 2,30 (m, 4H), 1,80 – 1,70 (m, 4H), 1,19 (s, 3H). MS = 549,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 100

5-cloro-1'-(2-{[3-(hidroximetil)-2-oxo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 467) y 5-cloro-1'-[2-({2-oxo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 468)

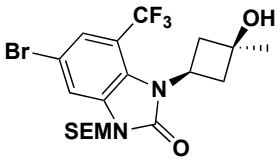


Paso 1: 5-bromo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona



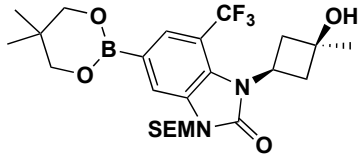
[1409] A una solución de (*cis*)-3-{[2-amino-4-bromo-6-(trifluorometil)fenil]amino}-1-metilciclobutan-1-ol (Procedimiento general para el **Intermediario A-92**, Paso 3, 2,00 g, 5,90 mmol) y diimidazol de carbonilo (1,43 g, 8,85 mmol) en THF (20 mL) se templó hasta 50°C y se agitó a 50°C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en THF (30 mL) y se añadió H_2O (10 mL) y LiOH•H_2O (1,01 g, 24,2 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en H_2O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar 5-bromo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS = 365,0 / 367,0 $[M+H]^+$.

Paso 2: 6-bromo-3-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-4-(trifluorometil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona



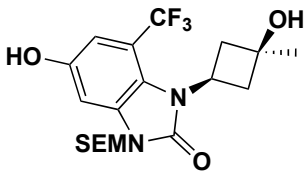
[1410] A una mezcla a 0 °C de 5-bromo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona (2,70 g, 7,39 mmol) en THF (30 mL) se añadió en porciones NaH (887 mg, 22,2 mmol, 60 % en aceite mineral). Se añadió gota a gota (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (2,62 mL, 14,8 mmol) a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, luego se inactivó con agua con hielo (30 mL). Después de agitar a 0 °C durante 10 min adicionales, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó dos veces mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho SepaFlash 20 g, 0–60% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 6-bromo-3-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-4-(trifluorometil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona. MS = 495,0 / 497,0 $[M+H]^+$.

Paso 3: 6-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-4-(trifluorometil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona



[1411] Una mezcla de 6-bromo-3-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-4-(trifluorometil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona (1,20 g, 2,42 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (88,6 mg, 121 µmol), KOAc (357 mg, 3,63 mmol) y bis(neopentil glicolato)diboro (1,09 g, 4,84 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) se desgasificó y purgó con N_2 (3x), y después la mezcla se agitó a 90 °C durante 3 h en atmósfera de N_2. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 6-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-4-(trifluorometil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. MS = 461,2 $[M–C_5H_8+H]^+$.

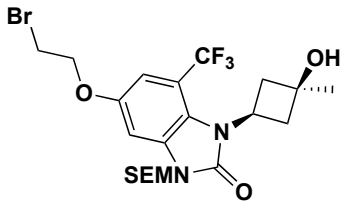
Paso 4: 6-hidroxi-3-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-4-(trifluorometil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona



[1412] A una solución de 6-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-4-(trifluorometil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona (2,30 g, 4,35 mmol) en THF (16 mL) y H_2O (8 mL) se añadió Oxone (4,01 g, 6,53 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente

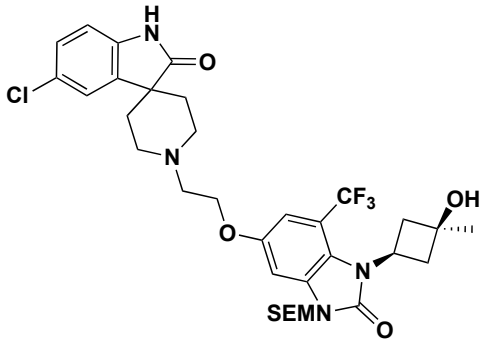
durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución de Na_2SO_3 acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 6-hidroxi-3-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-4-(trifluorometil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS = 433,2 $[M+H]^+$.

Paso 5: 6-(2-bromoetoxi)-3-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-4-(trifluorometil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona



[1413] A una solución de 6-hidroxi-3-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-4-(trifluorometil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona (1,60 g, 3,70 mmol) y 1,2-dibromoetano (2,79 mL, 37,0 mmol) en *i*-PrOH (20 mL) se le añadió Cs_2CO_3 (3,62 g, 11,1 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (cartucho SepaFlash 20 g, 0–18% EtOAc/Éter de petróleo) para dar 6-(2-bromoetoxi)-3-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-4-(trifluorometil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona. MS = 539,1 / 541,0 $[M+H]^+$.

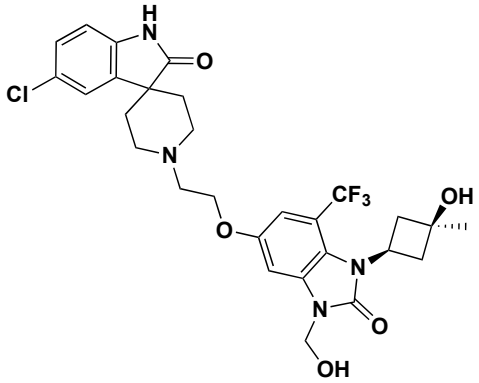
Paso 6: 5-cloro-1'-[2-({2-oxo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona



[1414] A una solución de 6-(2-bromoetoxi)-3-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-4-(trifluorometil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona (100 mg, 185 µmol) y 5-cloro-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Intermediario B-4**, 50,6 mg, 185 µmol, *sal de HCl*) en MeCN (5 mL) se le añadió $NaHCO_3$ (77,9 mg, 927 µmol). La mezcla se templó a 80 °C y se agitó a 80°C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para dar 5-cloro-1'-[2-({2-oxo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-

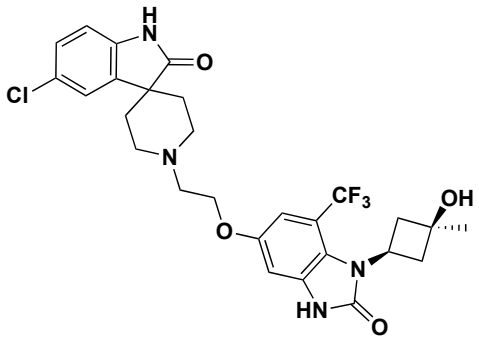
2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. MS = 695,2 $[M+H]^+$.

Paso 7: 5-cloro-1'-(2-{[3-(hidroximetil)-2-oxo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 467)



[1415] A una mezcla de 5-cloro-1'-[2-({2-oxo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (70,0 mg, 101 µmol) en DCM (1 mL) se le añadió TFA (74,8 µL, 1,01 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se concentró al vacío. El filtrado se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex Luna OBD C_{18}, 5–35% MeCN:0,04% HCl en H_2O) para dar 5-cloro-1'-(2-{[3-(hidroximetil)-2-oxo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (**Compuesto 467,** sal de HCl). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,82 (s, 0,5H), 10,74 (s, 0,5H), 10,41 (br s, 0,5H), 10,02 (br s, 0,5H), 8,00 (s, 0,5H), 7,40 (s, 1H), 7,38 – 7,30 (m, 1H), 7,16 (s, 0,5H), 7,06 (s, 1H), 6,94 – 6,90 (m, 1H), 6,62 – 6,50 (m, 1H), 5,28 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 5,27 – 5,15 (m, 1H), 4,52 – 4,50 (m, 2H), 4,30 – 4,25 (m, 1H), 3,95 – 3,50 (m, 6H), 3,21 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 2,50 – 2,40 (m, 1H), 2,20 – 2,17 (m, 3H), 2,18 – 1,90 (m, 2H), 1,23 (s, 3H). MS = 595,1 $[M+H]^+$.

Paso 8: 5-cloro-1'-[2-({2-oxo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (Compuesto 468)

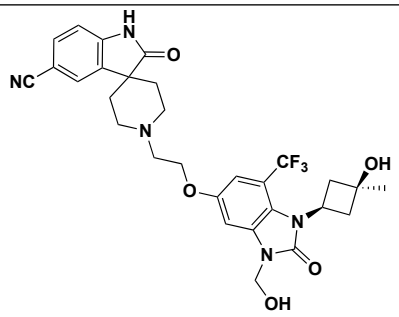
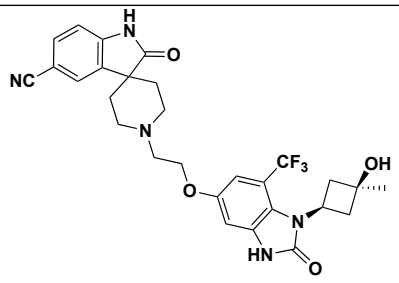


[1416] A una solución de 5-cloro-1'-(2-{[3-(hidroximetil)-2-oxo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-5-il]oxi}etil)-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona (170 mg, 286 µmol) en THF (2 mL) se añadió 30% NH_3•H_2O en H_2O (4,00 mL, 31,2 mmol). La mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 2 h, después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna Waters Xbridge OBD C_{18}, 20–55% MeCN:10 mM NH_4HCO_3 en H_2O) para dar 5-cloro-1'-[2-({2-oxo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona **(Compuesto 468)**. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,38 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,25 – 7,20 (m, 1H), 6,88 (s, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,25 – 4,15 (m, 3H), 3,21 (t, *J* = 9,2 Hz, 2H), 2,93 – 2,82 (m, 4H), 2,71 – 2,67 (m, 2H), 2,20 – 2,18 (m, 2H), 1,81 – 1,66 (m, 4H), 1,27 (s, 3H). MS = 565,2 $[M+H]^+$.

[1417] Los siguientes compuestos en la **Tabla 38.21** se prepararon según procedimientos similares a los pasos descritos para el **Ejemplo 100** usando los materiales de partida apropiados o intermediarios comunes.

Tabla 38.21

#	Estructura	Nombre IUPAC	Masa exacta $[M+H]^+$	Intermediarios usados
469		1'-(2-{[3-(hidroximetil)-2-oxo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-5-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 586,2 Encontrado 586,1	**B-9**
470		2-oxo-1'-[2-({2-oxo-1-[(*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]-7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-5-il}oxi)etil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-piperidin]-5-carbonitrilo	Calculado 556,2 Encontrado 556,2	**B-9**

Ejemplos biológicos

Ejemplo B1

[1418] Este ejemplo muestra que los compuestos de la presente divulgación son capaces de inhibir el transporte de calcio por APOL1.

[1419] Se generó una línea celular clonal HEK293 para expresar de manera estable GCaMP6f, un indicador de calcio codificado genéticamente, y expresar de manera inducible APOL1 G2 (HEK T-REx/GCaMP6f/APOL1 G2 K6,3). Las células se mantuvieron en el siguiente medio completo estándar: DMEM con 4,5 g/l de glucosa y piruvato de sodio (BioWhittaker, Lonza, BE12-614F), complementado con 10 % FBS Performance Plus (Gibco, 16000044), 1 % penicilina-estreptomicina (BioWhittaker, DE17-602E), 2mM

ultraglutamina-1 (BioWhittaker cat. BE 17-605/U1), 50 µg/mL Zeocina (InvivoGen, ant-zn), 2,5 µg/mL Blasticidina (InvivoGen, ant-bl-5) y 25 µg/mL Higromicina (InvivoGen, ant-hg). Las condiciones de propagación estándar consistieron en sembrar $9x10^6$, $4x10^6$, $2x10^6$ células en matraces T225 para procesarlas después de 2, 3 o 4 días, respectivamente.

[1420] Se generó una placa fuente que contenía 20 compuestos diluidos en serie en DMSO (respuesta a dosis duplicada de 8 puntos). A continuación, se transfirieron 0,8 µl de compuestos desde la placa fuente a una placa de destino precargada con 79,2 µl de amortiguador Tyrode libre de Ca^{2+} (130 mM NaCl, 5 mM KCl, 1 mM $MgCl_2$, 5 mM $NaHCO_3$, 20 mM HEPES a pH 7,4). La placa de destino se colocó en un agitador de placas (5 segundos a 2000 rpm) para mezclar. Este proceso dio como resultado una placa de destino con soluciones compuestas concentradas 2X. Todos los pasos de transferencia y mezcla se realizaron con un dispensador CyBi®-Well.

[1421] Las células se dividieron lavándolas suavemente con DPBS (Euroclone, ECB4004L), seguido de una incubación de 5 minutos (humidificada, 37°C con 5% CO_2) con solución de tripsina-EDTA (Euroclone, ECB3052D). Las células desprendidas se diluyeron con medio completo estándar sin agentes selectivos, se contaron y se sembraron en una microplaca 384 MTP (GR4332CPL, Twin Helix) (10.000 células/pocillo en 25 µl/pocillo) usando un dispensador MATRIX WellMate. Las placas se colocaron en una incubadora humidificada (37°C con 5% CO_2) durante la noche. Al día siguiente, se agregaron 20 µL de doxiciclina (Sigma, D9891) a 20 ng/mL en medio completo estándar a las células con un dispensador CyBi ®Drop para inducir la expresión de APOL1 G2. Después de una incubación de 6 horas (humidificada, 37°C con 5% CO_2), las células se lavaron 3 veces con amortiguador Tyrode libre de Ca^{2+} (130 mM NaCl, 5 mM KCl, 1 mM $MgCl_2$, 5 mM $NaHCO_3$, 20 mM HEPES a pH 7,4) utilizando un lavador de microplacas BIOTEK, de modo que quedaran 10 µl de amortiguador en cada pocillo después del lavado final. Luego las placas de ensayo se almacenaron a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, se transfirieron 10 µl de compuestos diluidos a la placa de ensayo desde la placa de compuestos 2X usando un dispensador CyBi®-Well. Luego se llevó a cabo la incubación del compuesto a temperatura ambiente durante 10 minutos. La placa de ensayo se transfirió al $FLIPR^{TETRA}$ y se inyectaron 20 µl de 10 mM amortiguador Ca^{2+} de Tyrode (concentración final = 5 mM).

[1422] La Tabla 39 a continuación resume los datos de este experimento. A menos que se especifique lo contrario, los valores de AC_{50} se informaron como la media geométrica de al menos 2 corridas del ensayo en días separados. Cada corrida representa el promedio de una réplica técnica, donde cada compuesto se analizó dos veces en la misma placa. Un símbolo superíndice † indica un valor del promedio de una réplica técnica de una única corrida del ensayo, donde cada compuesto se analizó dos veces en la misma placa.

[1423] Los valores AC_{50} en la Tabla 39 a continuación refleja la capacidad del compuesto para prevenir la entrada de calcio mediante la inhibición de APOL1. Como se muestra en la tabla, numerosos compuestos de la presente divulgación son capaces de inhibir potentemente el transporte de calcio mediado por APOL1 en concentraciones submicromolares. Los compuestos de la Tabla 39 se denominan mediante el Número de

Compuesto correspondiente en la Tabla 1, al que también se hace referencia en los ejemplos sintéticos. Cuando uno o más de los compuestos numerados se identifican mediante estereoquímica (por ejemplo, (*R*)- o (*S*)-), el estereoisómero específico para el cual se proporcionan datos en la Tabla 39 se puede identificar mediante el orden de elución de dicho compuesto como se describe en los ejemplos sintéticos. Por ejemplo, los Compuestos 39 y 40 están asociados con el Paso 5 del Ejemplo 13, donde el **Compuesto 39** es el primer enantiómero de elución y el **Compuesto 40** es el segundo enantiómero de elución en la separación quiral del **Compuesto 38**. Para la Tabla 39 a continuación, n/a representa “no disponible”.

Tabla 39.

Núm. de comp.	**APOL1 G2 FLIPR AC_{50} (μM)**
1	0,703
4	0,670
7	0,601
8	0,833
9	1,31
10	1,27
11	1,05†
12	< 0,457
13	< 0,587
14	0,704
15	0,654
16	1,16
17	1,10
18	0,240
19	0,481
20	0,348
21	< 0,213
22	0,306
23	0,514
24	0,2
25	0,651†
26	0,943
27	0,51
28	< 0,434

Núm. de comp.	**APOL1 G2 FLIPR AC_{50} (μM)**
29	0,586†
30	0,409†
31	0,37†
32	0,262
33	0,218
34	0,168
35	0,142
36	0,223
37	0,327
38	0,307
39	0,745
40	0,657
41	0,709
42	0,316
43	0,507
44	0,352
45	0,746
46	0,434
47	0,641
48	0,567
49	0,875†
50	0,622
51	0,953†
52	0,615†

Núm. de comp.	**APOL1 G2 FLIPR AC_{50} (μM)**
53	0,838
54	0,804
55	< 0,284
56	1,01
57	0,706
58	< 0,320
59	0,879
60	0,652
61	0,686
62	0,958
63	0,461
64	0,455
65	0,639
66	0,461
67	0,351
68	< 0,249
69	0,216
70	0,124
71	0,626
72	0,252
73	0,161
74	0,781
75	0,689
76	0,678

Núm. de comp.	APOL1 G2 FLIPR AC_{50} (μM)
77	1,60†
78	0,522
79	0,687
80	0,375
81	0,549†
82	1,05†
83	0,718
84	1,45†
85	0,564
86	0,539
87	0,375
88	0,698
89	0,463
90	0,973
91	0,739
92	0,761
93	0,951
94	0,794
95	0,655†
96	0,552
97	0,823
98	0,6
99	0,643
100	0,503
101	0,634
102	0,671
103	0,591
104	0,408
105	0,392
106	0,756
107	0,712

Núm. de comp.	APOL1 G2 FLIPR AC_{50} (μM)
108	0,86
109	1,19
110	0,772
111	0,919
112	0,746
113	0,524
114	0,529
115	0,472†
116	0,466†
117	0,396†
118	1,04†
119	1,01†
120	1,19†
121	0,508
122	0,616
123	0,796
124	0,727
125	0,729†
126	0,624†
127	0,542†
128	0,537†
129	0,352
130	0,525
131	0,464
132	0,492†
133	0,671†
134	0,879†
135	0,763†
136	0,80†
137	0,597†
138	1,22†

Núm. de comp.	APOL1 G2 FLIPR AC_{50} (μM)
139	1,12†
140	0,807†
141	0,954†
142	0,845
143	0,701
144	0,708†
145	0,465†
146	0,279†
147	0,492
148	0,96
149	0,971
150	0,629
151	1,74
152	1,82
153	0,826†
154	0,869†
155	0,452†
156	0,468†
157	0,933†
158	0,845†
159	1,01†
160	0,898
161	0,539†
162	0,603
163	0,528
164	0,555
165	0,558†
166	0,618†
167	0,467†
168	1,39†
169	1,21†

Núm. de comp.	APOL1 G2 FLIPR AC_{50} (μM)
170	1,31†
171	0,598†
172	0,479†
173	0,908†
174	0,484†
175	0,381†
176	0,547†
177	0,67†
178	0,55†
179	0,655†
180	0,756
181	0,656
182	0,574†
183	1,52†
184	1,28
185	0,993
186	0,524†
187	1,22†
188	0,513†
189	0,349†
190	n/a
191	1,17
192	0,291†
193	1,27
194	0,600†
195	0,604
196	0,696
197	0,889
198	0,631
199	1,13
200	1,2

Núm. de comp.	APOL1 G2 FLIPR AC_{50} (μM)
201	0,909†
202	1,72†
203	1,19
204	0,869†
205	1,22†
206	n/a
207	n/a
208	1,55
209	1,24†
210	1,54
211	1,29
212	1,36
213	1,12†
214	0,355
215	1,13
216	3,14†
217	0,866†
218	0,69†
219	0,835
220	0,679†
221	0,598
222	0,783
223	0,311†
224	0,83
225	0,847
226	1,08†
227	1,11†
228	1,20†
229	0,792†
230	0,891†
231	1,02†

Núm. de comp.	APOL1 G2 FLIPR AC_{50} (μM)
232	1,01
233	1,16
234	0,786†
235	1,00†
236	0,634
237	3,31
238	0,285†
239	1,54
240	n/a
241	n/a
242	n/a
243	n/a
244	1,06
245	0,718
246	1,34
247	0,806†
248	0,82
249	0,433†
250	0,559
251	0,546†
252	1,35†
253	1,22†
254	0,898†
255	2,64†
256	0,261†
257	0,974†
258	1,05†
259	0,651
260	1,38
261	1,46
262	2,39†

Núm. de comp.	APOL1 G2 FLIPR AC_{50} (μM)
263	2,54
264	1,95†
265	0,697
266	0,862
272	0,921
273	2,10
274	0,722
275	0,640
276	1,75
277	n/a
278	0,769
279	n/a
280	n/a
281	1,31
282	n/a
283	2,00
284	0,756
285	0,714
286	0,917
287	0,303
288	0,369
289	0,552
290	0,253
291	1,19
292	1,30
293	n/a
294	n/a
295	n/a
296	n/a
297	0,937
298	n/a

Núm. de comp.	APOL1 G2 FLIPR AC_{50} (μM)
299	n/a
300	0,674
301	0,586
302	1,03
303	0,822
304	1,01
305	0,649
306	1,40
307	0,320
308	n/a
309	n/a
310	n/a
311	n/a
312	n/a
313	n/a
314	0,968
315	0,330
316	1,15
317	0,792
318	n/a
319	0,378
320	0,787
321	0,621
322	0,588
323	0,400
324	0,942
325	0,791
326	0,680
327	0,452
328	0,748
329	n/a

Núm. de comp.	APOL1 G2 FLIPR AC_{50} (μM)
330	n/a
331	n/a
332	n/a
333	0,486
334	2,00
335	n/a
336	n/a
338	n/a
339	n/a
340	n/a
341	1,06
342	0,780
343	0,437
344	n/a
345	0,469
346	0,557
347	n/a
348	n/a
349	0,199
350	0,113
351	n/a
352	0,597
353	n/a
354	n/a
355	n/a
356	2,49
357	0,412
358	n/a
359	n/a
360	n/a
361	n/a

Núm. de comp.	APOL1 G2 FLIPR AC_{50} (μM)
362	n/a
363	n/a
364	n/a
365	n/a
366	n/a
367	n/a
368	n/a
369	n/a
370	n/a
371	0,504
372	n/a
373	n/a
374	n/a
375	n/a
376	n/a
377	n/a
378	n/a
379	n/a
380	n/a
381	n/a
382	n/a
383	n/a
384	n/a
385	n/a
386	n/a
387	n/a
388	n/a
389	n/a
390	n/a
391	n/a
392	n/a

Núm. de comp.	APOL1 G2 FLIPR AC_{50} (μM)
393	1,06
394	0,250
395	n/a
396	0,531
397	0,416
398	n/a
399	n/a
400	n/a
401	0,603†
402	n/a
403	n/a
404	n/a
405	n/a
406	n/a
407	n/a
408	0,283†
409	n/a
410	0,623†
411	0,436†
412	2,9†
413	0,251†
414	0,347†
415	0,319†
416	0,449†
417	0,343†
418	0,309†
419	0,383†
420	0,892†
421	0,564†
422	n/a
423	0,284†

Núm. de comp.	APOL1 G2 FLIPR AC_{50} (μM)
424	0,895†
425	1,1†
426	0,597
427	0,708†
428	1,2†
429	0,435†
430	0,518†
431	4,87†
432	2,56†
433	1,3†
434	1,27†
435	1,17
436	n/a
437	0,612†
438	n/a
439	0,603
440	0,552
441	n/a
442	2,14†
443	2,67†
444	n/a
445	1,11
446	1,18†
447	1,13
448	1,14†
449	0,609†
450	2,27†
451	0,459†
452	n/a
453	0,935†
454	0,473†

Núm. de comp.	APOL1 G2 FLIPR AC_{50} (μM)
455	1,25†
456	1,01†
457	n/a
458	0,528†
459	0,37†
460	0,317†

Núm. de comp.	APOL1 G2 FLIPR AC_{50} (μM)
461	0,676†
462	0,943†
463	2,84†
464	1,19†
465	0,748†
466	n/a

Núm. de comp.	APOL1 G2 FLIPR AC_{50} (μM)
467	n/a
468	0,867
469	n/a
470	1,11†
471	n/a
472	n/a

Ejemplo B2

[1424] Este ejemplo muestra que los compuestos de la presente divulgación son capaces de reducir la muerte celular causada por la sobreexpresión de APOL1.

[1425] Se mantuvo una línea celular clonal HEK293 que sobreexpresa APOL1 G2 (HEK293/T-REx APOL1 G2/clon #2) en medio 1x DMEM-GlutaMax (Gibco, 10569-010) con 10% FBS libre de tetraciclina (Takara Bio USA, 631101), 5 μg/mL Blasticidina (Gibco, A1113903) y 100 μg/mL Zeocina (Invitrogen, R25001) en matraces T75. En la preparación para el ensayo, se aspiró este medio y se agregaron 2 mL de TrypLE Express (Gibco, 12605-010) precalentado a un matraz para separar las células. Luego se incubó el matraz (humidificado, 37°C con 5% CO_2) durante 3-5 minutos. Posteriormente, se agregaron 8 mL de medio de ensayo celular precalentado (medio DMEM-GlutaMax 1x con 10% FBS sin tetraciclina) a las células tripsinizadas. La suspensión se mezcló suavemente y las células se contaron utilizando una cámara de recuento de células Countess (Invitrogen). La suspensión se diluyó usando medios de ensayo celular para generar una solución madre de trabajo (166,667 células/mL). Usando un MultiDrop Combi (Thermo Electron Corp) se dispensaron 30 μL (densidad celular final = 5000 células/pocillo) de la solución madre de trabajo en cada pocillo de placas blancas listas para ensayo de 384 pocillos (Nunc™, 164610) que contenían 6 ng/ mL de doxiciclina, para inducir la expresión de APOL1, y del compuesto. Todos los compuestos se sembraron en una serie de diluciones duplicadas de 8 puntos que consistía en diluciones escalonadas en 3 veces (DMSO final al 0,5%). Las placas de ensayo se incubaron (humidificadas, 37°C con 5% CO_2) durante 17 horas. Después de la incubación, las placas se equilibraron a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se agregaron 15 μl de reactivo CellTiter-Glo® (Promega, G7570) a cada pocillo usando un MultiDrop Combi. Las placas se colocaron en un agitador orbital (500 rpm) durante 5 minutos para inducir la lisis celular y luego se incubaron a temperatura ambiente durante 10 minutos. La luminiscencia se midió en un lector de placas Envision. Se utilizó el software Collaborative Drug Discovery para representar gráficamente los datos. Los gráficos se generaron utilizando un ajuste de curva logística de cuatro parámetros.

[1426] La Tabla 40 a continuación proporciona los resultados de este experimento. A menos que se

especifique lo contrario, los valores de EC_{50} se informaron como la media geométrica de al menos 2 corridas del ensayo en días separados. Cada corrida representa el promedio de una réplica técnica, donde cada compuesto se analizó dos veces en la misma placa. Un símbolo superíndice † indica un valor del promedio de una réplica técnica de una única corrida del ensayo, donde cada compuesto se analizó dos veces en la misma placa. Los compuestos de la Tabla 40 se denominan mediante el Número de Compuesto correspondiente en la Tabla 1, al que también se hace referencia en los ejemplos sintéticos. Cuando uno o más de los compuestos numerados se identifican mediante estereoquímica (por ejemplo, (*R*)- o (*S*)-), el estereoisómero específico para el cual se proporcionan datos en la Tabla 40 se puede identificar mediante el orden de elución de dicho compuesto como se describe en los ejemplos sintéticos. La estereoquímica absoluta de tales compuestos puede identificarse mediante métodos conocidos en la técnica. Para la Tabla 40 a continuación, n/a representa “no disponible”.

[1427] Los valores de EC_{50} de rescate informados en la Tabla 40 a continuación representan la concentración efectiva media máxima para revertir la muerte celular causada por la sobreexpresión de APOL1. Este ejemplo demuestra que los compuestos de la presente divulgación son capaces de reducir la muerte celular causada por la sobreexpresión de APOL1 en concentraciones submicromolares.

Tabla 40.

Núm. de comp.	**APOL1 G2 HEK293 EC_{50} de rescate (μM)**
1	0,120†
2	0,134†
3	0,142†
4	0,0719
5	0,213
6	0,121
7	0,279
8	0,598
9	1,76
10	0,0903
11	1,70
12	0,307
13	3,01
14	0,13

Núm. de comp.	**APOL1 G2 HEK293 EC_{50} de rescate (μM)**
15	0,124
16	0,112
17	0,060
18	0,225
19	0,794
20	0,294
21	1,27
22	0,232
23	0,135
24	0,24
25	1,31
26	1,76
27	0,062
28	0,799

Núm. de comp.	**APOL1 G2 HEK293 EC_{50} de rescate (μM)**
29	1,42
30	1,48
31	0,81
32	0,785
33	1,07
34	1,33
35	0,574
36	0,919
37	1,28
38	0,059
39	0,0567
40	0,072
41	0,097
42	0,343

Núm. de comp.	APOL1 G2 HEK293 EC_{50} de rescate (μM)
43	0,0331
44	0,116
45	0,122
46	0,0728
47	0,148
48	0,199
49	0,0664
50	0,0249
51	0,214
52	0,214
53	0,0529
54	0,0903
55	0,983
56	0,105
57	0,19
58	1,31
59	0,213
60	0,0627
61	0,267
62	0,165
63	0,0511
64	0,163
65	0,0875
66	0,108
67	0,802
68	0,148
69	0,0826
70	1,05
71	0,345

Núm. de comp.	APOL1 G2 HEK293 EC_{50} de rescate (μM)
72	0,0359†
73	0,527
74	0,167
75	0,114
76	0,0477
77	2,25
78	0,041
79	0,207
80	0,0657
81	0,28
82	0,0722
83	0,247
84	0,0649
85	0,0703
86	0,0465
87	0,103
88	0,121
89	0,0557
90	0,151
91	0,0245
92	0,0515
93	0,0909
94	0,14
95	0,246
96	0,0505
97	0,0446
98	0,0544†
99	0,0865
100	0,0465

Núm. de comp.	APOL1 G2 HEK293 EC_{50} de rescate (μM)
101	0,0496
102	0,0314
103	0,0494
104	0,139
105	0,0407
106	0,0335
107	0,0308
108	0,0169
109	0,0969
110	0,0413
111	0,142
112	0,0472
113	0,0836
114	0,0465
115	0,0949
116	0,0818
117	0,0815
118	0,431
119	0,435
120	0,324
121	0,0812
122	0,0875
123	0,0795
124	0,297
125	0,355
126	0,273
127	0,0208
128	0,0427
129	0,0246

Núm. de comp.	APOL1 G2 HEK293 EC_{50} de rescate (μM)
130	0,0923
131	0,068
132	0,153
133	0,203
134	0,199
135	0,211
136	0,0224
137	0,114
138	0,0782
139	0,133
140	0,172
141	0,048
142	0,0483
143	0,0369
144	0,081
145	0,0504
146	0,121
147	0,0631
148	0,107
149	0,101
150	0,228
151	0,397
152	0,405
153	0,0221
154	0,0671
155	0,0262
156	0,0559
157	0,0504
158	0,0657

Núm. de comp.	APOL1 G2 HEK293 EC_{50} de rescate (μM)
159	0,168
160	0,0754
161	0,0464
162	0,0571
163	0,0246
164	0,103
165	0,0212†
166	0,0561†
167	0,0427†
168	0,343†
169	0,247
170	0,803†
171	0,100†
172	0,0991†
173	0,289†
174	0,104†
175	0,0631†
176	0,0469†
177	0,0782†
178	0,256†
179	0,164†
180	0,0221
181	0,0445
182	0,0996†
183	0,702†
184	0,498
185	0,113
186	0,0359†
187	0,268†

Núm. de comp.	APOL1 G2 HEK293 EC_{50} de rescate (μM)
188	0,0392†
189	0,0591†
190	0,0547
191	0,13
192	0,0411
193	0,155
194	0,246
195	0,0394
196	0,0919
197	0,0323
198	0,0631
199	0,148
200	0,0872
201	0,609
202	0,315
203	0,187
204	1,55
205	0,472
206	> 9,54
207	> 10,0
208	0,238
209	3,07
210	0,0633
211	0,138
212	0,0814
213	0,189
214	0,079
215	0,0798
216	0,281

Núm. de comp.	APOL1 G2 HEK293 EC_{50} de rescate (μM)
217	0,0326
218	0,0256
219	0,0263
220	0,053
221	0,0474
222	0,141
223	0,0978
224	0,0386
225	0,0326
226	0,043
227	0,047
228	0,101
229	0,128
230	0,0987
231	0,042
232	0,0392
233	0,0577
234	0,0803
235	0,0598
236	0,045
237	0,238
238	0,0852
239	0,0779
240	0,0526
241	0,0721
242	0,074
243	0,046
244	0,0704
245	0,139

Núm. de comp.	APOL1 G2 HEK293 EC_{50} de rescate (μM)
246	0,562
247	0,092
248	0,0584
249	0,0268†
250	0,0492†
251	0,125†
252	0,471†
253	0,608†
254	0,175†
255	0,353†
256	0,0446†
257	0,256†
258	0,444†
259	0,0375
260	0,119
261	0,089
262	0,299
263	0,198
264	2,25
265	0,030
266	0,104
267	0,0378
268	0,0534
269	0,102
270	0,0256
271	0,152
272	0,0934
273	0,0885
274	0,034

Núm. de comp.	APOL1 G2 HEK293 EC_{50} de rescate (μM)
275	0,027
276	0,101
277	0,034
278	0,023
279	0,060
280	0,080
281	0,056
282	0,130
283	0,099
284	0,199
285	0,200
286	0,181
287	0,0335
288	0,0341
289	0,0167
290	0,0182
291	0,0264
292	0,0232
293	0,294
294	0,0233
295	0,0436
296	0,0773
297	0,0318
298	0,0818
299	0,0213
300	0,10
301	0,086
302	0,0981
303	0,156

Núm. de comp.	APOL1 G2 HEK293 EC_{50} de rescate (μM)
304	0,134
305	0,0854
306	0,110
307	0,0204
308	0,112
309	0,0559
310	0,103
311	0,0383
312	0,0243
313	0,0633
314	0,0243
315	0,0257
316	0,0327
317	0,0239
318	0,0232
319	0,0419
320	0,0221
321	0,0241
322	0,0185
323	0,0173
324	0,0256
325	0,0864
326	0,0312
327	0,0289
328	0,0341
329	0,0569
330	0,668
331	0,166
332	n/a

Núm. de comp.	APOL1 G2 HEK293 EC_{50} de rescate (μM)
333	0,043
334	0,110
335	n/a
336	n/a
338	0,0994
339	0,0366
340	0,0302
341	0,0415
342	0,0902
343	0,162
344	0,194
345	0,0364
346	0,0343
347	n/a
348	n/a
349	0,0254
350	0,0188
351	0,166
352	0,0086
353	0,0123
354	0,0146
355	n/a
356	0,0506
357	0,0223
358	0,065
359	n/a
360	n/a
361	n/a
362	n/a

Núm. de comp.	APOL1 G2 HEK293 EC_{50} de rescate (μM)
363	n/a
364	0,112
365	n/a
366	0,080
367	0,0877
368	n/a
369	n/a
370	n/a
371	0,0172
372	n/a
373	0,0534
374	0,101
375	n/a
376	0,0469
377	0,0859
378	0,388
379	0,842
380	n/a
381	n/a
382	n/a
383	n/a
384	n/a
385	n/a
386	n/a
387	n/a
388	n/a
389	n/a
390	n/a
391	n/a

Núm. de comp.	APOL1 G2 HEK293 EC_{50} de rescate (μM)
392	0,0271
393	0,0805
394	0,024
395	0,0868
396	0,0405
397	0,0459
398	0,0201
399	0,0498
400	0,224
401	0,0367
402	0,0238
403	0,0957
404	0,129
405	0,00959
406	0,0583
407	0,0241
408	0,0231
409	0,0702
410	0,0641
411	0,0226
412	0,0453
413	0,0603
414	0,0367
415	0,0203
416	0,169
417	0,0492
418	0,0785

Núm. de comp.	APOL1 G2 HEK293 EC_{50} de rescate (μM)
419	0,0309
420	0,0647
421	0,0345
422	0,0635
423	0,0593
424	0,0502
425	0,0906
426	0,0378
427	0,0185
428	0,0543
429	0,13
430	0,0729
431	0,0187
432	0,161
433	0,0148
434	0,0112
435	0,0129
436	0,0801
437	0,112
438	0,204
439	0,0149
440	0,0544
441	0,0574
442	< 3,08E-03
443	0,0102
444	0,0224
445	0,00815

Núm. de comp.	APOL1 G2 HEK293 EC_{50} de rescate (μM)
446	0,0332
447	0,0341†
448	0,112†
449	0,102
450	0,0055
451	0,0321
452	0,0282
453	0,0191
454	0,0241
455	0,0753
456	0,0282
457	0,278
458	0,0165
459	0,029
460	0,0541
461	0,0281
462	0,0178
463	0,00584
464	0,00502
465	0,00886
466	0,00426
467	0,00474
468	0,00645
469	0,0199
470	0,179
471	> 3,30
472	n/a

Ejemplo B3

[1428] Este ejemplo muestra que los compuestos de la presente divulgación son capaces de reducir la

muerte celular causada por la sobreexpresión de APOL1.

[1429] También se ensayaron los compuestos en una línea celular clonal HEK293 que sobreexpresa APOL1 G1 mediante un método similar al mostrado en el Ejemplo B2 anterior.

[1430] La Tabla 41 a continuación proporciona los resultados de este experimento. A menos que se especifique lo contrario, los valores de EC_{50} se informaron como la media geométrica de al menos 2 corridas del ensayo en días separados. Cada corrida representa el promedio de una réplica técnica, donde cada compuesto se analizó dos veces en la misma placa. Un símbolo superíndice † indica un valor del promedio de una réplica técnica de una única corrida del ensayo, donde cada compuesto se analizó dos veces en la misma placa. Un símbolo ¥ representa la concentración del compuesto al 50% de rescate estimado debido a la falta de curva sigmoidal que impide el ajuste de la curva. Los compuestos de la Tabla 41 se denominan mediante el Número de Compuesto correspondiente en la Tabla 1, al que también se hace referencia en los ejemplos sintéticos. Cuando uno o más de los compuestos numerados se identifican mediante estereoquímica (por ejemplo, (*R*)- o (*S*)-), el estereoisómero específico para el cual se proporcionan datos en la Tabla 41 se puede identificar mediante el orden de elución de dicho compuesto como se describe en los ejemplos sintéticos. La estereoquímica absoluta de tales compuestos puede identificarse mediante métodos conocidos en la técnica. Para la Tabla 41 a continuación, n/a representa “no disponible”.

[1431] Los valores de EC_{50} de rescate informados en la Tabla 41 a continuación representan la concentración efectiva media máxima para revertir la muerte celular causada por la sobreexpresión de APOL1. Este ejemplo demuestra que los compuestos de la presente divulgación son capaces de reducir la muerte celular causada por la sobreexpresión de APOL1 en concentraciones submicromolares.

Tabla 41.

Núm. de comp.	**APOL1 G1 HEK293 EC_{50} de rescate (μM)**
1	0,302
2	0,346
3	0,257
4	0,177
5	0,295
6	0,252
7	0,764
8	1,44
9	11,5¥
10	0,444

Núm. de comp.	**APOL1 G1 HEK293 EC_{50} de rescate (μM)**
11	2,3
12	1,14
13	> 30,0
14	0,476
15	0,279
16	0,295
17	0,16
18	0,663
19	4,81
20	0,815

Núm. de comp.	**APOL1 G1 HEK293 EC_{50} de rescate (μM)**
21	> 14,4
22	0,58
23	0,449
24	0,609
25	8,3¥
26	10,9¥
27	0,186
28	0,655
29	5,56
30	> 22,5

Núm. de comp.	APOL1 G1 HEK293 EC_{50} de rescate (μM)
31	1,57
32	1,86
33	> 3,47
34	> 1,96
35	0,488
36	> 2,15
37	0,692
38	0,222
39	> 0,247
40	0,294
41	0,307
42	1,08
43	0,131
44	0,478
45	0,387
46	0,253
47	0,399
48	0,445
49	0,26
50	0,0911
51	1,25
52	1,06
53	0,219
54	0,386
55	1,21
56	0,33
57	0,39
58	2,12
59	0,422
60	0,183

Núm. de comp.	APOL1 G1 HEK293 EC_{50} de rescate (μM)
61	0,632
62	0,433
63	0,16
64	0,516
65	0,351
66	0,323
67	2,86
68	0,368
69	0,311
70	> 2,53
71	1,34
72	0,161
73	3,52
74	0,471
75	0,406
76	0,19
77	> 4,76
78	0,128
79	0,533
80	0,178
81	0,948
82	0,252
83	0,788
84	0,233
85	0,157
86	0,126
87	0,281
88	0,438
89	0,138
90	0,594

Núm. de comp.	APOL1 G1 HEK293 EC_{50} de rescate (μM)
91	0,099
92	0,101
93	0,23
94	0,21
95	0,457
96	0,148
97	0,143
98	0,183
99	0,205
100	0,134
101	0,248
102	0,111
103	0,124
104	0,356
105	0,175
106	0,122
107	0,12
108	0,0497
109	0,321
110	0,1
111	0,246
112	0,0775
113	0,176
114	0,128
115	0,199
116	0,234
117	0,174
118	2,1¥
119	3,4¥
120	> 5,23

Núm. de comp.	APOL1 G1 HEK293 EC_{50} de rescate (μM)
121	0,249
122	0,188
123	0,232
124	0,92
125	> 4,86
126	1,01
127	0,061
128	0,158
129	0,0728
130	0,253
131	0,186
132	0,685
133	0,885
134	0,991
135	1,14
136	0,0494
137	0,249
138	0,253
139	0,383
140	0,6
141	0,204
142	0,192
143	0,125
144	0,246
145	0,0985
146	0,221
147	0,183
148	0,282
149	0,246
150	1,54

Núm. de comp.	APOL1 G1 HEK293 EC_{50} de rescate (μM)
151	2,5¥
152	> 4,17
153	0,0962
154	0,252
155	0,067
156	0,153
157	0,152
158	0,252
159	0,588
160	0,244
161	0,135
162	0,174
163	0,113
164	0,316
165	0,059
166	0,163
167	0,138
168	> 7,84
169	1,03
170	2,3¥
171	0,228
172	0,188
173	1,16†
174	0,253
175	0,153
176	0,157
177	0,132
178	1,19†
179	0,484
180	0,0749

Núm. de comp.	APOL1 G1 HEK293 EC_{50} de rescate (μM)
181	0,194
182	0,225
183	5,8¥
184	2,5¥
185	0,231
186	0,0988
187	1,26
188	0,122
189	0,148
190	0,105
191	0,283
192	0,126
193	0,377
194	0,414
195	0,072
196	0,207
197	0,0695
198	0,203
199	0,312
200	0,203
201	4,92
202	2,55
203	0,457
204	1,27
205	1,76
206	4,31
207	> 10,0
208	0,554
209	> 2,84
210	0,153

Núm. de comp.	APOL1 G1 HEK293 EC_{50} de rescate (μM)
211	0,38
212	0,192
213	0,497
214	0,169
215	0,122
216	1¥
217	0,108
218	0,125
219	0,116
220	0,301
221	0,217
222	0,605
223	0,326
224	0,155
225	0,0517
226	0,138
227	0,21
228	0,426
229	0,396
230	0,325
231	0,169
232	0,137
233	0,244
234	0,233
235	0,268
236	0,134
237	>3,25
238	0,244
239	0,191
240	0,282

Núm. de comp.	APOL1 G1 HEK293 EC_{50} de rescate (μM)
241	0,217
242	0,316
243	0,208
244	0,189
245	0,301
246	4,86
247	0,27
248	0,219
249	0,0706
250	0,192
251	0,323†
252	1,8¥
253	4,4¥
254	2,04
255	2,9¥
256	0,116
257	1¥
258	1,3¥
259	0,0925
260	0,248
261	0,167
262	1,78
263	0,462
264	10¥
265	0,132
266	0,353
267	0,137
268	0,211
269	0,325
270	0,0607

Núm. de comp.	APOL1 G1 HEK293 EC_{50} de rescate (μM)
271	0,34
272	0,148
273	0,206
274	0,0999
275	0,0627
276	0,228
277	0,117
278	0,0926
279	0,234
280	0,235
281	0,164
282	0,383
283	0,211
284	0,775
285	0,292
286	0,272
287	0,0858
288	0,0621
289	0,0506
290	0,0639
291	0,104
292	0,0515
293	0,193†
294	0,0656
295	0,112
296	0,159
297	0,119
298	0,218
299	0,0636
300	0,183

Núm. de comp.	APOL1 G1 HEK293 EC_{50} de rescate (μM)
301	0,19
302	0,236
303	0,351
304	0,286
305	0,172
306	0,245
307	0,07
308	0,196
309	0,134
310	0,267
311	0,1
312	0,0665
313	0,135
314	0,0532
315	0,086
316	0,0994
317	0,0456
318	0,0659
319	0,118
320	0,0539
321	0,0477
322	0,0386
323	0,0364
324	0,0408
325	0,197
326	0,104
327	0,0844
328	0,0982
329	0,0961
330	1,5¥

Núm. de comp.	APOL1 G1 HEK293 EC_{50} de rescate (μM)
331	0,44
332	10¥
333	0,0986
334	0,269
335	n/a
336	n/a
338	0,213
339	n/a
340	n/a
341	n/a
342	n/a
343	0,431
344	0,254
345	0,079
346	0,0837
347	n/a
348	n/a
349	0,0735
350	0,0439
351	0,299
352	0,00995
353	0,0345
354	0,0401
355	n/a
356	0,162†
357	0,0353
358	0,111
359	n/a
360	n/a
361	n/a

Núm. de comp.	APOL1 G1 HEK293 EC_{50} de rescate (μM)
362	n/a
363	n/a
364	0,239
365	n/a
366	0,136
367	0,145
368	n/a
369	n/a
370	n/a
371	0,0288
372	n/a
373	0,133
374	0,216
375	n/a
376	0,129
377	0,172
378	1¥
379	>10
380	n/a
381	n/a
382	n/a
383	n/a
384	n/a
385	n/a
386	n/a
387	n/a
388	n/a
389	n/a
390	n/a
391	n/a

Núm. de comp.	APOL1 G1 HEK293 EC_{50} de rescate (μM)
392	0,0899
393	0,159
394	0,0777
395	0,157
396	0,085
397	0,105
398	0,374
399	0,117
400	0,678
401	0,0682
402	0,0357
403	0,144
404	0,247
405	0,0192
406	0,109
407	0,0463
408	0,056
409	0,136
410	0,0933
411	0,0556
412	0,0707
413	0,208
414	0,11
415	0,0692
416	0,382
417	0,104
418	0,215

Núm. de comp.	APOL1 G1 HEK293 EC_{50} de rescate (μM)
419	0,108
420	0,144
421	0,0833
422	0,165
423	0,116
424	0,112
425	0,271
426	0,0803
427	0,0358
428	0,0896
429	0,2
430	0,123
431	0,037
432	0,288
433	0,0296
434	0,0148
435	0,0384
436	0,114
437	0,186
438	0,242
439	0,0455
440	0,139
441	0,0961
442	0,0156
443	0,0308
444	0,0723
445	0,0294

Núm. de comp.	APOL1 G1 HEK293 EC_{50} de rescate (μM)
446	0,0825
447	0,0643
448	0,687
449	0,247
450	0,0149
451	0,115
452	0,0844
453	n/a
454	n/a
455	n/a
456	0,0982
457	> 3,30
458	0,0757
459	0,0955
460	0,0977
461	0,0809
462	0,0534
463	0,0132
464	n/a
465	n/a
466	0,00871
467	0,0143
468	0,0145
469	0,0487
470	0,0476
471	> 3,30
472	n/a

Ejemplo B4

[1432] Ensayo de viabilidad de podocitos inmortalizados humanos APOL1 G2 para medir la reversión de la citotoxicidad mediante el compuesto (ensayo de rescate de células de podocitos APOL1 G2). Este ejemplo

muestra que los compuestos de la presente divulgación son capaces de revertir la citotoxicidad en podocitos humanos inmortalizados.

[1433] Manipulación de células. La línea celular de podocitos renales inmortalizados con hTERT se obtuvo del laboratorio del Dr. Moin Saleem en la Universidad de Bristol, Reino Unido (Nephrology 17 (2012) 525–531; doi:10,1111/j,1440-1797,2012,01619.x; incorporado a este documento como referencia en su totalidad). Las líneas celulares originales y modificadas genéticamente se cultivaron en medio RPMI 1640 (Gibco, 11875093) con 10% FBS aprobado por el sistema Tet (Takara, 631101). La línea celular modificada genéticamente se mantuvo bajo selección (2,5 µg/mL de puromicina). Las líneas celulares se mantuvieron y modificaron genéticamente a 33˚C. Los cultivos celulares se transfirieron a 37 ˚C durante 10 a 14 días para iniciar la diferenciación (Nephrology 17 (2012) 525–531; doi:10,1111/j,1440-1797,2012,01619.x; incorporado a este documento como referencia en su totalidad). Durante este tiempo, los medios se renovaron cada 3 días. Después de la diferenciación, se utilizaron células modificadas genéticamente para expresar inducciblemente APOL1 G2 en el ensayo de rescate de células de podocitos.

[1434] Modificación genética de líneas celulares. La secuencia codificante de APOL1 G2 se clonó en el vector pLVX-TetOne-Puro y se verificó mediante secuenciación (Genscript Biotech). Esta construcción fue diseñada para tener una etiqueta HiBiT C-terminal. El empaquetado lentiviral del vector se realizó utilizando el sistema Lenti-X Packaging Single Shots (VSVG) de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Takara Bio, 631275). Se generó una línea celular estable transfectando la línea celular de podocitos original con el virus concentrado en medio con 5 µg/mL de polibreno (Sigma, TR-1003-G). Los medios se cambiaron al día siguiente. 72 horas después de la transfección, se agregaron 2,5 µg/mL de puromicina (Gibco, A1113803) a las células y las células se mantuvieron en medios de selección a partir de entonces. Este conjunto celular estable de APOL1 G2 se sometió a una dilución limitante estricta para generar un clon estable puro (Podocito/pLVX-TetOne APOL1 G2/clon D10) capaz de expresar inducciblemente APOL1 G2.

[1435] Configuración del ensayo. Los matraces T175 que contenían podocitos diferenciados modificados genéticamente para expresar inducciblemente APOL1 G2 (Podocito/pLVX-TetOne APOL1 G2/clon D10) se lavaron una vez con 15 mL de DPBS (Thermo Fisher, 14190-144). Cada uno de estos matraces se tripsinizó con 3 mL de TrypLE Express precalentado (Gibco, 12605-010) y se incubaron a 37 °C con 5 % CO_2 hasta que las células se separaron y neutralizaron con 7 mL de medio de ensayo precalentado (medio RPMI 1640 con 10 % de FBS aprobado por el sistema Tet, sin agente de selección). Se agruparon las células y la suspensión resultante se mezcló suavemente. La suspensión celular se contó utilizando una cámara de recuento de células Countess (Invitrogen) y la concentración celular se ajustó a 240.000 células/mL utilizando medios de ensayo. A continuación, se añadieron 25 µl de una solución madre de trabajo de 480 ng/mL de doxiciclina diluida en medio de ensayo a una placa lista para el ensayo. Todos los experimentos se realizaron en placas tratadas con cultivo de tejidos, de fondo sólido, blancas, de 384 pocillos (Greiner, 781080). Las placas listas para el ensayo se generaron con series de diluciones del compuesto duplicadas de 8 puntos que consistían en diluciones escalonadas en 3 veces (DMSO final al 0,4%). Las placas se centrifugaron a

1000 rpm durante 1 minuto. Se añadieron a cada pocillo 25 µl de suspensión celular diluida (densidad celular final = 6000 células/pocillo). Las placas se centrifugaron nuevamente a 1000 rpm durante 1 minuto y luego se incubaron en una incubadora humidificada (37°C con 5% CO_2). Después de 95 horas, las placas de ensayo se retiraron de la incubadora y se dejaron equilibrar a temperatura ambiente durante 1 hora. El reactivo CellTiter-Glo® (Promega, G7570) se preparó según las instrucciones del fabricante. Se agregaron 25 µL de reactivo CellTiter-Glo® a cada pocillo. Las placas de ensayo se sellaron con papel de aluminio y se mezclaron durante 5 minutos en un agitador orbital (500 rpm) para inducir la lisis celular. Las placas se centrifugaron a 1000 rpm durante 1 minuto. 10 minutos después de la adición del reactivo CellTiter-Glo®, se usó un lector de placas Envision (Perkin Elmer) para medir la señal luminiscente de cada placa de ensayo. Se utilizó el software Collaborative Drug Discovery para representar gráficamente los datos.

[1436] La Tabla 42 a continuación proporciona los resultados de este experimento. A menos que se especifique lo contrario, los valores de EC_{50} se informaron como la media geométrica de al menos 2 corridas del ensayo en días separados. Cada corrida representa el promedio de una réplica técnica, donde cada compuesto se analizó dos veces en la misma placa. Un símbolo superíndice † indica un valor del promedio de una réplica técnica de una única corrida del ensayo, donde cada compuesto se analizó dos veces en la misma placa. Los compuestos de la Tabla 42 se denominan mediante el Número de Compuesto correspondiente en la Tabla 1, al que también se hace referencia en los ejemplos sintéticos. Cuando uno o más de los compuestos numerados se identifican mediante estereoquímica (por ejemplo, (*R*)- o (*S*)-), el estereoisómero específico para el cual se proporcionan datos en la Tabla 42 se puede identificar mediante el orden de elución de dicho compuesto como se describe en los ejemplos sintéticos. La estereoquímica absoluta de tales compuestos puede identificarse mediante métodos conocidos en la técnica. Para la Tabla 42 a continuación, n/a representa “no disponible”.

[1437] Los valores de EC_{50} de rescate informados en la Tabla 42 a continuación representan la concentración efectiva media máxima para revertir la muerte celular causada por la sobreexpresión de APOL1. Este ejemplo demuestra que los compuestos de la presente divulgación son capaces de reducir la muerte celular causada por la sobreexpresión de APOL1 en concentraciones submicromolares.

Tabla 42.

Núm. de comp.	**Podocito APOL1 G2 EC_{50} de rescate (µM)**
1	0,0188
2	0,0107
3	0,0235
4	0,00916
5	>0,330
6	0,0477
7	n/a
8	n/a
9	n/a
10	n/a
11	n/a
12	n/a

Núm. de comp.	Podocito APOL1 G2 EC_{50} de rescate (μM)
13	n/a
14	n/a
15	n/a
16	n/a
17	n/a
18	n/a
19	n/a
20	n/a
21	n/a
22	n/a
23	n/a
24	0,0374
25	n/a
26	n/a
27	n/a
28	n/a
29	n/a
30	n/a
31	n/a
32	n/a
33	n/a
34	n/a
35	n/a
36	n/a
37	n/a
38	n/a
39	n/a
40	n/a
41	n/a
42	n/a

Núm. de comp.	Podocito APOL1 G2 EC_{50} de rescate (μM)
43	n/a
44	n/a
45	n/a
46	n/a
47	n/a
48	n/a
49	n/a
50	n/a
51	n/a
52	n/a
53	n/a
54	n/a
55	n/a
56	n/a
57	n/a
58	n/a
59	n/a
60	n/a
61	n/a
62	n/a
63	n/a
64	n/a
65	n/a
66	n/a
67	n/a
68	n/a
69	n/a
70	n/a
71	n/a
72	n/a

Núm. de comp.	Podocito APOL1 G2 EC_{50} de rescate (μM)
73	n/a
74	n/a
75	n/a
76	n/a
77	n/a
78	n/a
79	n/a
80	n/a
81	n/a
82	n/a
83	n/a
84	n/a
85	n/a
86	n/a
87	n/a
88	n/a
89	n/a
90	n/a
91	n/a
92	n/a
93	n/a
94	n/a
95	n/a
96	n/a
97	n/a
98	n/a
99	n/a
100	n/a
101	n/a
102	n/a

Núm. de comp.	Podocito APOL1 G2 EC_{50} de rescate (μM)
103	n/a
104	n/a
105	n/a
106	n/a
107	n/a
108	n/a
109	n/a
110	n/a
111	n/a
112	n/a
113	n/a
114	n/a
115	n/a
116	n/a
117	n/a
118	n/a
119	n/a
120	n/a
121	n/a
122	n/a
123	n/a
124	n/a
125	n/a
126	n/a
127	0,00539
128	n/a
129	n/a
130	n/a
131	n/a
132	n/a

Núm. de comp.	Podocito APOL1 G2 EC_{50} de rescate (μM)
133	n/a
134	n/a
135	n/a
136	n/a
137	n/a
138	n/a
139	n/a
140	n/a
141	n/a
142	n/a
143	n/a
144	n/a
145	n/a
146	n/a
147	n/a
148	n/a
149	n/a
150	n/a
151	n/a
152	n/a
153	n/a
154	n/a
155	n/a
156	n/a
157	n/a
158	n/a
159	n/a
160	n/a
161	n/a
162	n/a

Núm. de comp.	Podocito APOL1 G2 EC_{50} de rescate (μM)
163	n/a
164	n/a
165	n/a
166	n/a
167	n/a
168	n/a
169	n/a
170	n/a
171	n/a
172	n/a
173	n/a
174	n/a
175	n/a
176	n/a
177	n/a
178	n/a
179	n/a
180	n/a
181	n/a
182	n/a
183	n/a
184	n/a
185	n/a
186	n/a
187	n/a
188	n/a
189	n/a
190	n/a
191	n/a
192	n/a

Núm. de comp.	Podocito APOL1 G2 EC_{50} de rescate (μM)
193	n/a
194	n/a
195	n/a
196	n/a
197	n/a
198	n/a
199	n/a
200	n/a
201	n/a
202	n/a
203	n/a
204	n/a
205	n/a
206	n/a
207	n/a
208	n/a
209	n/a
210	n/a
211	n/a
212	n/a
213	n/a
214	n/a
215	n/a
216	n/a
217	n/a
218	n/a
219	n/a
220	n/a
221	n/a
222	n/a

Núm. de comp.	Podocito APOL1 G2 EC_{50} de rescate (μM)
223	n/a
224	n/a
225	n/a
226	n/a
227	n/a
228	n/a
229	n/a
230	n/a
231	n/a
232	0,00217
233	0,00425
234	n/a
235	n/a
236	n/a
237	n/a
238	n/a
239	0,0021
240	0,0139
241	n/a
242	0,0197
243	0,00411
244	n/a
245	n/a
246	n/a
247	n/a
248	n/a
249	n/a
250	n/a
251	n/a
252	n/a

Núm. de comp.	Podocito APOL1 G2 EC_{50} de rescate (μM)
253	n/a
254	n/a
255	n/a
256	n/a
257	n/a
258	n/a
259	0,00121
260	0,0103
261	0,00229†
262	n/a
263	n/a
264	n/a
265	n/a
266	n/a
267	0,00663
268	n/a
269	0,0304
270	0,00292
271	n/a
272	0,001†
273	0,0052
274	0,0188
275	0,00389
276	0,0104
277	n/a
278	n/a
279	n/a
280	n/a
281	n/a
282	n/a

Núm. de comp.	Podocito APOL1 G2 EC_{50} de rescate (μM)
283	0,00508
284	0,105
285	n/a
286	n/a
287	0,0177
288	0,0195†
289	0,00222
290	0,00276†
291	n/a
292	n/a
293	n/a
294	n/a
295	n/a
296	n/a
297	n/a
298	n/a
299	n/a
300	0,0333
301	0,0669
302	n/a
303	n/a
304	n/a
305	0,015
306	0,00194
307	0,00261†
308	n/a
309	n/a
310	n/a
311	n/a
312	n/a

Núm. de comp.	Podocito APOL1 G2 EC_{50} de rescate (μM)
313	n/a
314	0,00457†
315	n/a
316	n/a
317	0,00292
318	n/a
319	n/a
320	n/a
321	0,00765
322	n/a
323	0,00202
324	n/a
325	n/a
326	n/a
327	n/a
328	n/a
329	n/a
330	n/a
331	0,0857†
332	n/a
333	n/a
334	0,00958†
335	n/a
336	n/a
338	n/a
339	n/a
340	n/a
341	n/a
342	n/a
343	n/a

Núm. de comp.	Podocito APOL1 G2 EC_{50} de rescate (μM)
344	n/a
345	0,0158
346	0,0388
347	n/a
348	n/a
349	0,00681
350	0,0103
351	n/a
352	0,00112
353	n/a
354	n/a
355	n/a
356	0,0215
357	0,00404
358	0,024
359	n/a
360	n/a
361	n/a
362	n/a
363	n/a
364	n/a
365	n/a
366	n/a
367	n/a
368	n/a
369	n/a
370	n/a
371	0,0011
372	n/a
373	n/a

Núm. de comp.	Podocito APOL1 G2 EC_{50} de rescate (μM)
374	n/a
375	n/a
376	0,00621
377	0,0244
378	n/a
379	n/a
380	n/a
381	n/a
382	n/a
383	n/a
384	n/a
385	n/a
386	n/a
387	n/a
388	n/a
389	n/a
390	n/a
391	n/a
392	n/a
393	0,023
394	0,0169
395	0,137
396	0,0186
397	0,0143
398	n/a
399	n/a
400	n/a
401	0,00462
402	n/a
403	n/a

Núm. de comp.	Podocito APOL1 G2 EC_{50} de rescate (μM)
404	n/a
405	n/a
406	n/a
407	n/a
408	0,00705
409	n/a
410	n/a
411	0,00145
412	n/a
413	n/a
414	n/a
415	n/a
416	n/a
417	n/a
418	n/a
419	n/a
420	n/a
421	n/a
422	n/a
423	n/a
424	n/a
425	n/a
426	0,0041
427	0,00195
428	0,0122
429	n/a
430	n/a
431	n/a
432	n/a
433	0,00213

Núm. de comp.	Podocito APOL1 G2 EC_{50} de rescate (μM)
434	0,0015
435	0,00294
436	n/a
437	n/a
438	n/a
439	0,00392
440	0,015
441	n/a
442	0,00116
443	0,0025
444	n/a
445	n/a
446	n/a
447	n/a
448	n/a
449	n/a
450	0,000846
451	n/a
452	n/a
453	0,00181
454	0,00434
455	n/a
456	n/a
457	n/a
458	n/a
459	n/a
460	n/a
461	n/a
462	n/a
463	n/a

Núm. de comp.	Podocito APOL1 G2 EC_{50} de rescate (μM)
464	0,000659
465	0,00122
466	n/a

Núm. de comp.	Podocito APOL1 G2 EC_{50} de rescate (μM)
467	n/a
468	n/a
469	n/a

Núm. de comp.	Podocito APOL1 G2 EC_{50} de rescate (μM)
470	n/a
471	n/a
472	n/a

Ejemplo B5

[1438] Ensayo de viabilidad de APOL1 G0/G1/G2 para medir la reversión de la citotoxicidad mediante el compuesto en tripanosomas (ensayo de rescate de células de tripanosomas APOL1 G0/G1/G2). Este ejemplo muestra que los compuestos de la presente divulgación son capaces de revertir la citotoxicidad en tripanosomas.

[1439] Expresión y purificación de la proteína APOL1. La forma madura de las proteínas APOL1, residuos 28-398, se expresó a partir de un vector pET28a con una etiqueta His N-terminal y un sitio de escisión TEV. Las proteínas se expresaron en células Escherichia coli BL21-CodonPlus (DE3)-RIPL. Se cultivaron cultivos de un litro de caldo terrific a 37 °C hasta que se alcanzó una OD_{600} de ~0,8 y luego se indujeron con isopropil β-D-1-tiogalactopiranósido (IPTG; concentración final de 500 μM). Posteriormente, los cultivos se cultivaron durante 3 horas a 37°C. Para la purificación de proteínas, los sedimentos celulares se resuspendieron en amortiguador de lisis (50 mM Tris, pH 8,5, 5 mM EDTA, 0,5 mM DTT, 0,5 mM PMSF) complementado con un cóctel de inhibidores de proteasa. Las células se lisaron mediante sonicación, se centrifugaron y se recogió el sedimento resultante. El sedimento homogeneizado se resuspendió en amortiguador de lavado (50 mM Tris, pH 8,5, 0,5 M NaCl, 5 mM EDTA, 0,5 mM DTT, 0,5 mM PMSF, cóctel inhibidor de proteasa) y se recogió mediante centrifugación. Luego se llevó a cabo la disolución del cuerpo de inclusión como se informó anteriormente (PNAS 112(9) (2015) 2894-2899; www.pnas.org/cgi/doi/10,1073/pnas,1421953112; incorporado a este documento como referencia en su totalidad). La proteína APOL1 solubilizada se aplicó a una columna de níquel (HisTrap, GE Life Sciences) preequilibrada en amortiguador A (50 mM Tris, pH 8,5, 0,15 M NaCl, 1% zwittergent 3–14, cóctel inhibidor de proteasa). La resina se lavó con amortiguador B (50 mM Tris, pH 8,5, 0,15 M NaCl, 0,1% DDM) y se realizó la escisión de TEV en columna durante la noche. Posteriormente, la columna se lavó con amortiguador B, seguido de amortiguador de lavado His (50 mM Tris, pH 8,5, 0,15 M NaCl, 0,1% DDM, 10 mM imidazol). Luego se removió la proteína de la resina usando amortiguador de elución His (50 mM Tris, pH 8,5, 0,15 M NaCl, 0,1% DDM, 250 mM imidazol). La muestra se purificó adicionalmente mediante cromatografía de exclusión por tamaño usando una columna Superdex 200 Increment (GE Life Sciences) en 50 mM Tris, pH 8,5, 0,15 M NaCl, y amortiguador 0,1% DDM. Todas las proteínas APOL1 (G0, G1 y G2) se generaron en Viva Biotech (Shanghai) Ltd.

[1440] Preparación de medios HMI-9 modificado (https://tryps.rockefeller.edu/trypsru2_culture_media_preparation.html; incorporado a este documento como referencia en su totalidad). Los tripanosomas se cultivaron en medio HMI-9 modificado que consistía en IMDM (ThermoFisher, 12440053), 10 % FBS inactivado por calor (Gibco, 10082-147), 10 % Serum Plus (Sigma-Aldrich, 14008C), 1x de solución madre de complemento HMI-9 y 1% de solución madre de hipoxantina. La solución madre de complemento 10x HMI-9 se preparó disolviendo 280 mg de ácido disulfónico de batocuproína (Sigma-Aldrich, 146625), 1820 mg de cisteína (agregar después de la batocuproína) (Sigma-Aldrich, 30089), 1100 mg de ácido pirúvico (Sigma-Aldrich, 107360) , 100 mg de uracilo (Sigma-Aldrich, U0750), 100 mg de citosina (Sigma-Aldrich, C3506) y 140 µL de 2-mercaptoetanol (Sigma-Aldrich, M3148) en 1000 mL de agua. La solución resultante se dividió en alícuotas y se almacenó a -20 °C. La solución madre de hipoxantina se preparó disolviendo 4 g de NaOH en 1000 mL de agua. Posteriormente, se añadieron a esta mezcla 13,6 g de hipoxantina (Sigma-Aldrich, H9377). La solución resultante se dividió en alícuotas y se almacenó a -20 °C.

[1441] Configuración del ensayo. Se cultivaron células de *Trypanosoma brucei* Lister 427 VSG221 (ATCC, PRA-382) en medio HMI-9 modificado. Todos los experimentos se realizaron en placas tratadas con cultivo de tejidos, de fondo sólido, blancas, de 384 pocillos (Greiner, 781080). Las placas listas para el ensayo se generaron con series de diluciones del compuesto duplicadas de 11 puntos que consistían en diluciones escalonadas en 2 veces (DMSO final al 0,4%). A cada pocillo se le agregó 20 µl de 2 µg/mL de proteína recombinante APOL1 G0, G1 o G2 en medio HMI-9 modificado usando un MultiDrop Combi (concentración final de proteína APOL1 = 1 µg/mL). Los tripanosomas se contaron usando un hemocitómetro y se diluyeron en medio HMI-9 modificado hasta una concentración de 1,25 x 10^4 células/mL. Se añadieron 20 µl de esta suspensión de tripanosomas a cada pocillo para llegar a un volumen total de ensayo de 40 µl y un recuento celular final de 250 tripanosomas/pocillo. Las placas se centrifugaron a 1000 rpm durante 1 minuto y luego se incubaron durante 20 horas (humidificada, 37°C con 5% CO_2). Después de la incubación, las placas se equilibraron a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se agregaron 20 µl de reactivo CellTiter-Glo® (Promega, G7570) a cada pocillo. Las placas se sellaron y se colocaron en un agitador orbital (500 rpm) durante 5 minutos para inducir la lisis celular. Las placas se centrifugaron a 1000 rpm durante 1 minuto y luego se incubaron a temperatura ambiente durante 10 minutos adicionales. La señal de luminiscencia se midió en un lector de placas Envision. Se utilizó el software Collaborative Drug Discovery para representar gráficamente los datos.

[1442] La Tabla 43 a continuación proporciona los resultados de este experimento. A menos que se especifique lo contrario, los valores de EC_{50} se informaron como la media geométrica de al menos 2 corridas del ensayo en días separados. Cada corrida representa el promedio de una réplica técnica, donde cada compuesto se analizó dos veces en la misma placa. Un símbolo superíndice † indica un valor del promedio de una réplica técnica de una única corrida del ensayo, donde cada compuesto se analizó dos veces en la misma placa. Los compuestos de la Tabla 43 se denominan mediante el Número de Compuesto

correspondiente en la Tabla 1, al que también se hace referencia en los ejemplos sintéticos. Cuando uno o más de los compuestos numerados se identifican mediante estereoquímica (por ejemplo, (*R*)- o (*S*)-), el estereoisómero específico para el cual se proporcionan datos en la Tabla 43 se puede identificar mediante el orden de elución de dicho compuesto como se describe en los ejemplos sintéticos. La estereoquímica absoluta de tales compuestos puede identificarse mediante métodos conocidos en la técnica. Para la Tabla 43 a continuación, n/a representa “no disponible”.

[1443] Los valores de EC_{50} de rescate informados en la Tabla 43 a continuación representan la concentración efectiva media máxima para revertir la muerte celular causada por la sobreexpresión de APOL1. Este ejemplo demuestra que los compuestos de la presente divulgación son capaces de reducir la muerte celular causada por la sobreexpresión de APOL1 en concentraciones submicromolares.

Tabla 43.

Núm. de comp.	**Tripanosoma APOL1 G1 Rescate EC_{50} (μM)**	**Tripanosoma APOL1 G2 Rescate EC_{50} (μM)**	**Tripanosoma APOL1 G0 Rescate EC_{50} (μM)**
1	0,293	0,0896	0,225
2	0,191	0,0563	0,192
3	0,323	0,092	0,248
4	0,171	0,0519	0,116
5	0,171	0,052	0,15
6	0,47	0,137	0,381
7	n/a	n/a	n/a
8	n/a	n/a	n/a
9	> 4,00	1,32	> 4,00
10	0,352†	0,0933	0,351†
11	n/a	n/a	n/a
12	1,95	0,494	1,93
13	> 4,00	> 4,00	> 4,00
14	0,488	0,127	0,378
15	0,342	0,124†	0,336†
16	0,312	0,11	0,267
17	0,148	0,0367	0,108
18	1,54	0,234	0,69
19	n/a	n/a	n/a
20	0,949	0,263	0,798
21	n/a	n/a	n/a

Núm. de comp.	Tripanosoma APOL1 G1 Rescate EC_{50} (μM)	Tripanosoma APOL1 G2 Rescate EC_{50} (μM)	Tripanosoma APOL1 G0 Rescate EC_{50} (μM)
22	n/a	n/a	n/a
23	0,612†	0,113†	0,321
24	0,759†	0,163†	0,513†
25	> 4,00	1,23	> 4,00
26	> 4,00	> 4,00	> 4,00
27	0,269†	0,0663†	0,201
28	n/a	n/a	n/a
29	n/a	n/a	n/a
30	n/a	n/a	n/a
31	n/a	n/a	n/a
32	n/a	n/a	n/a
33	n/a	n/a	n/a
34	n/a	n/a	n/a
35	> 4,00	> 4,00†	> 4,00†
36	> 4,00	1,71	> 4,00
37	n/a	n/a	n/a
38	n/a	n/a	n/a
39	0,206	0,053	0,156
40	n/a	n/a	n/a
41	n/a	n/a	n/a
42	1,88	0,406	1,26
43	0,0866	0,0194	0,0522
44	0,429	0,119	0,331
45	0,747	0,162	0,476
46	0,215	0,0505	0,156
47	n/a	n/a	n/a
48	n/a	n/a	n/a
49	0,304	0,109	0,213
50	0,0449	0,0102	0,03
51	n/a	n/a	n/a
52	n/a	n/a	n/a

Núm. de comp.	Tripanosoma APOL1 G1 Rescate EC_{50} (μM)	Tripanosoma APOL1 G2 Rescate EC_{50} (μM)	Tripanosoma APOL1 G0 Rescate EC_{50} (μM)
53	0,157	0,0478	0,156
54	n/a	n/a	n/a
55	n/a	n/a	n/a
56	0,319	0,119	0,296
57	0,672	0,183	0,673
58	n/a	n/a	n/a
59	n/a	n/a	n/a
60	0,228	0,066	0,189
61	n/a	n/a	n/a
62	0,39	0,12	0,407
63	0,164†	0,0409†	0,118
64	0,712	0,167	0,503
65	0,294	0,0968	0,318
66	0,322	0,0976	0,246
67	n/a	n/a	n/a
68	0,441	0,115	0,358
69	0,184†	0,0465†	0,153†
70	> 4,00†	0,918†	> 4,00†
71	1,36†	0,205†	0,814†
72	0,177	0,0457	0,128
73	n/a	n/a	n/a
74	n/a	n/a	n/a
75	0,578	0,146	0,383
76	0,126	0,0355	0,106
77	> 4,00	1,45	> 4,00
78	0,0976	0,0326	0,0952
79	0,952	0,293	0,846
80	n/a	n/a	n/a
81	n/a	n/a	n/a
82	0,344	0,113	0,254
83	n/a	n/a	n/a

Núm. de comp.	Tripanosoma APOL1 G1 Rescate EC_{50} (μM)	Tripanosoma APOL1 G2 Rescate EC_{50} (μM)	Tripanosoma APOL1 G0 Rescate EC_{50} (μM)
84	0,144	0,05	0,101
85	0,19	0,0485	0,115
86	0,137	0,0384	0,0964
87	0,383	0,0958	0,268
88	0,561	0,138	0,451
89	0,114	0,0327	0,101
90	0,679	0,163	0,546
91	0,0827	0,0204	0,0546
92	0,0993	0,0285	0,0844
93	0,264	0,0569	0,156
94	0,424	0,129	0,403
95	0,703	0,222	0,592
96	0,143	0,053	0,122
97	0,0984	0,0406	0,099
98	0,259	0,0722	0,207
99	0,346	0,0901	0,216
100	0,113	0,0259	0,0635
101	0,2	0,0694	0,195
102	0,0505	0,018	0,0473
103	0,17	0,0437	0,113
104	0,726	0,184	0,583
105	0,274	0,0752	0,217
106	0,0918	0,0234	0,069
107	0,0935	0,023	0,0572
108	0,0307	0,00922	0,0233
109	0,385	0,098	0,32
110	0,0877	0,0261	0,0714
111	0,362	0,105	0,282
112	0,0696	0,0183	0,0582
113	0,154	0,0467	0,124
114	0,104	0,038	0,108

Núm. de comp.	Tripanosoma APOL1 G1 Rescate EC_{50} (μM)	Tripanosoma APOL1 G2 Rescate EC_{50} (μM)	Tripanosoma APOL1 G0 Rescate EC_{50} (μM)
115	n/a	n/a	n/a
116	0,209	0,0692	0,149
117	0,423	0,117	0,309
118	n/a	n/a	n/a
119	n/a	n/a	n/a
120	1,25	0,346	0,807
121	n/a	n/a	n/a
122	0,337	0,108	0,252
123	0,258	0,0769	0,178
124	n/a	n/a	n/a
125	n/a	n/a	n/a
126	n/a	n/a	n/a
127	0,0839	0,0294	0,0649
128	0,383	0,133	0,269
129	0,0695	0,0222	0,0652
130	n/a	n/a	n/a
131	0,176	0,0478	0,132
132	0,731	0,18	0,525
133	n/a	n/a	n/a
134	0,991	0,277	0,851
135	1,2	0,303	1,08
136	0,0371	0,0143	0,0315
137	0,454	0,119	0,322
138	0,585	0,165	0,326
139	0,537	0,147	0,335
140	0,653	0,164	0,408
141	n/a	n/a	n/a
142	0,0983	0,0353	0,0635
143	0,0641	0,0211	0,0411
144	0,358	0,101	0,224
145	0,118	0,0355	0,0865

Núm. de comp.	Tripanosoma APOL1 G1 Rescate EC_{50} (μM)	Tripanosoma APOL1 G2 Rescate EC_{50} (μM)	Tripanosoma APOL1 G0 Rescate EC_{50} (μM)
146	0,427	0,119	0,346
147	0,231	0,0654	0,155
148	0,201	0,0618	0,14
149	0,174	0,0518	0,117
150	2,29	0,519	1,44
151	1,33	0,347	1,04
152	1,53	0,416	1,05
153	0,0667	0,0256	0,0522
154	0,569	0,16	0,328
155	0,0361	0,00965	0,0259
156	0,154	0,0448	0,0966
157	0,142	0,0451	0,109
158	0,142	0,0459	0,0942
159	n/a	n/a	n/a
160	0,156	0,0423	0,109
161	0,107	0,0333	0,0763
162	0,142	0,0509	0,143
163	0,09	0,0212	0,0559
164	0,349	0,0871	0,211
165	0,0338	0,0111	0,0287
166	0,112	0,0338	0,094
167	0,148	0,035	0,0984
168	0,638	0,191	0,496
169	0,918	0,295	0,619
170	n/a	n/a	n/a
171	n/a	n/a	n/a
172	0,353	0,108	0,246
173	n/a	n/a	n/a
174	0,481	0,137	0,401
175	n/a	n/a	n/a
176	0,177	0,0446	0,12

Núm. de comp.	Tripanosoma APOL1 G1 Rescate EC_{50} (μM)	Tripanosoma APOL1 G2 Rescate EC_{50} (μM)	Tripanosoma APOL1 G0 Rescate EC_{50} (μM)
177	0,314	0,0844	0,26
178	n/a	n/a	n/a
179	n/a	n/a	n/a
180	0,0477	0,0133	0,0352
181	0,232	0,0707	0,158
182	0,481	0,138	0,401
183	n/a	n/a	n/a
184	2,08	0,585	1,6
185	0,479	0,14	0,31
186	n/a	n/a	n/a
187	n/a	n/a	n/a
188	0,0965	0,0267	0,071
189	0,246	0,0614	0,167
190	0,104	0,0357	0,0921
191	0,304	0,104	0,251
192	0,142	0,0491	0,108
193	0,288	0,0702	0,2
194	n/a	n/a	n/a
195	0,0744	0,0198	0,0482
196	0,185	0,0603	0,16
197	0,193	0,0106	0,0303
198	0,142	0,0419	0,107
199	n/a	n/a	n/a
200	0,192	0,0724	0,185
201	n/a	n/a	n/a
202	n/a	n/a	n/a
203	0,583	0,227	0,565
204	n/a	n/a	n/a
205	n/a	n/a	n/a
206	n/a	n/a	n/a
207	n/a	n/a	n/a

Núm. de comp.	Tripanosoma APOL1 G1 Rescate EC_{50} (μM)	Tripanosoma APOL1 G2 Rescate EC_{50} (μM)	Tripanosoma APOL1 G0 Rescate EC_{50} (μM)
208	n/a	n/a	n/a
209	n/a	n/a	n/a
210	0,0711	0,0218	0,0638
211	0,527	0,159	0,48
212	0,103	0,0321	0,0696
213	n/a	n/a	n/a
214	0,43	0,0887	0,25
215	0,097	0,0224	0,0701
216	0,912	0,231	0,629
217	n/a	n/a	n/a
218	0,108	0,0316	0,0651
219	0,039	0,0105	0,0223
220	n/a	n/a	n/a
221	0,129	0,0295	0,075
222	n/a	n/a	n/a
223	n/a	n/a	n/a
224	0,0928	0,0327	0,066
225	0,0508	0,0129	0,0352
226	0,112	0,036	0,08
227	0,248	0,0616	0,142
228	0,363	0,0862	0,196
229	0,778	0,186	0,417
230	0,801	0,209	0,427
231	0,231	0,0667	0,135
232	0,157	0,0416	0,0976
233	0,134	0,0411	0,0817
234	0,475	0,146	0,272
235	0,452	0,132	0,27
236	0,866	0,397	0,766
237	0,196	0,0572	0,132
238	> 4,00	0,763	1,59

Núm. de comp.	Tripanosoma APOL1 G1 Rescate EC_{50} (μM)	Tripanosoma APOL1 G2 Rescate EC_{50} (μM)	Tripanosoma APOL1 G0 Rescate EC_{50} (μM)
239	0,0488	0,0148	0,04
240	n/a	n/a	n/a
241	0,258	0,0633	0,177
242	n/a	n/a	n/a
243	n/a	n/a	n/a
244	0,151	0,0493	0,141
245	0,379	0,102	0,265
246	n/a	n/a	n/a
247	0,246	0,081	0,186
248	0,126	0,0379	0,0862
249	0,0738	0,0221	0,0538
250	0,678	0,194	0,445
251	1,12	0,24	0,903
252	n/a	n/a	n/a
253	n/a	n/a	n/a
254	0,951	0,252	0,695
255	2,92	0,575	1,38
256	n/a	n/a	n/a
257	n/a	n/a	n/a
258	n/a	n/a	n/a
259	0,0922	0,0255	0,068
260	0,397	0,11	0,274
261	0,1	0,0296	0,084
262	n/a	n/a	n/a
263	0,32	0,0953	0,226
264	n/a	n/a	n/a
265	0,105	0,0231	0,0676
266	0,407	0,0771	0,236
267	0,115	0,0337	0,0954
268	0,121	0,0327	0,108
269	0,277	0,0797	0,207

Núm. de comp.	Tripanosoma APOL1 G1 Rescate EC_{50} (μM)	Tripanosoma APOL1 G2 Rescate EC_{50} (μM)	Tripanosoma APOL1 G0 Rescate EC_{50} (μM)
270	0,0822	0,0253	0,0725
271	0,0507	0,0159	0,051
272	0,0732	0,0189	0,0589
273	0,0716	0,0258	0,0649
274	0,0584	0,0172	0,0593
275	0,0736	0,0214	0,0612
276	0,185	0,055	0,178
277	n/a	n/a	n/a
278	0,111	0,0255	0,114
279	0,283	0,0831	0,213
280	n/a	n/a	n/a
281	0,101	0,0281	0,0959
282	0,23	0,0598	0,181
283	0,235	0,0711	0,216
284	0,943	0,235	0,808
285	0,749	0,212	0,547
286	0,629	0,175	0,505
287	0,05†	0,0139†	0,0376†
288	0,0361†	0,00975†	0,0262†
289	0,0519	0,0157	0,0382
290	0,0692	0,024	0,0555
291	0,0797	0,0265	0,0631
292	0,0396	0,0108	0,0316
293	n/a	n/a	n/a
294	0,089	0,0214	0,0619
295	0,0402	0,0111	0,0326
296	n/a	n/a	n/a
297	0,0854	0,0315	0,0726
298	0,156	0,0566	0,119
299	n/a	n/a	n/a
300	0,543	0,16	0,375

Núm. de comp.	Tripanosoma APOL1 G1 Rescate EC_{50} (μM)	Tripanosoma APOL1 G2 Rescate EC_{50} (μM)	Tripanosoma APOL1 G0 Rescate EC_{50} (μM)
301	0,447	0,134	0,327
302	0,498	0,142	0,356
303	n/a	n/a	n/a
304	n/a	n/a	n/a
305	0,265	0,0804	0,187
306	0,0508	0,015	0,037
307	0,0797	0,0272	0,0657
308	0,435	0,15	0,335
309	0,0706	0,0234	0,0582
310	n/a	n/a	n/a
311	0,0503	0,0138	0,0374
312	0,0344	0,0101	0,0282
313	0,0718	0,0202	0,0545
314	0,0349	0,0115	0,0254
315	n/a	n/a	n/a
316	n/a	n/a	n/a
317	0,0335	0,0115	0,033
318	n/a	n/a	n/a
319	0,0811	0,027	0,0697
320	n/a	n/a	n/a
321	0,0459	0,0143	0,0396
322	0,0349	0,0117	0,0293
323	0,0359	0,0118	0,032
324	0,035	0,00831	0,0289
325	0,269	0,0775	0,213
326	0,0944	0,0327	0,0886
327	0,0466	0,0134	0,0399
328	0,0921	0,0239	0,0799
329	0,24	0,0673	0,199
330	n/a	n/a	n/a
331	n/a	n/a	n/a

Núm. de comp.	Tripanosoma APOL1 G1 Rescate EC_{50} (μM)	Tripanosoma APOL1 G2 Rescate EC_{50} (μM)	Tripanosoma APOL1 G0 Rescate EC_{50} (μM)
332	n/a	n/a	n/a
333	0,205†	0,074†	0,152†
334	n/a	n/a	n/a
335	n/a	n/a	n/a
336	n/a	n/a	n/a
338	n/a	n/a	n/a
339	n/a	n/a	n/a
340	n/a	n/a	n/a
341	n/a	n/a	n/a
342	n/a	n/a	n/a
343	0,203†	0,0642†	0,174†
344	n/a	n/a	n/a
345	0,242†	0,0802†	0,161†
346	0,116†	0,0377†	0,0836†
347	n/a	n/a	n/a
348	n/a	n/a	n/a
349	0,0898†	0,0331†	0,0646†
350	n/a	n/a	n/a
351	n/a	n/a	n/a
352	0,0188	0,00822	0,0187
353	n/a	n/a	n/a
354	n/a	n/a	n/a
355	n/a	n/a	n/a
356	0,113†	0,0374†	0,101†
357	0,0916	0,0281	0,0612
358	0,0752	0,0313	0,0621
359	n/a	n/a	n/a
360	n/a	n/a	n/a
361	n/a	n/a	n/a
362	n/a	n/a	n/a
363	n/a	n/a	n/a

Núm. de comp.	Tripanosoma APOL1 G1 Rescate EC_{50} (μM)	Tripanosoma APOL1 G2 Rescate EC_{50} (μM)	Tripanosoma APOL1 G0 Rescate EC_{50} (μM)
364	0,203	0,0923	0,155
365	n/a	n/a	n/a
366	0,0873	0,0324	0,0664
367	0,323	0,106	0,231
368	n/a	n/a	n/a
369	n/a	n/a	n/a
370	n/a	n/a	n/a
371	0,0219	0,00916	0,0188
372	n/a	n/a	n/a
373	n/a	n/a	n/a
374	n/a	n/a	n/a
375	n/a	n/a	n/a
376	0,115†	0,0399†	0,0956†
377	0,271†	0,0978†	0,205†
378	n/a	n/a	n/a
379	n/a	n/a	n/a
380	n/a	n/a	n/a
381	n/a	n/a	n/a
382	n/a	n/a	n/a
383	n/a	n/a	n/a
384	n/a	n/a	n/a
385	n/a	n/a	n/a
386	n/a	n/a	n/a
387	n/a	n/a	n/a
388	n/a	n/a	n/a
389	n/a	n/a	n/a
390	n/a	n/a	n/a
391	n/a	n/a	n/a
392	0,0794†	0,0285†	0,07†
393	0,36†	0,12†	0,3†
394	n/a	n/a	n/a

Núm. de comp.	Tripanosoma APOL1 G1 Rescate EC_{50} (μM)	Tripanosoma APOL1 G2 Rescate EC_{50} (μM)	Tripanosoma APOL1 G0 Rescate EC_{50} (μM)
395	0,312	0,106	0,24
396	n/a	n/a	n/a
397	0,269	0,0852	0,226
398	0,0522	0,018	0,0536
399	n/a	n/a	n/a
400	n/a	n/a	n/a
401	n/a	n/a	n/a
402	0,0427	0,0165	0,0336
403	n/a	n/a	n/a
404	0,554	0,21	0,425
405	0,0216	0,00806	0,02
406	0,128	0,0511	0,107
407	0,0997†	0,033†	0,0724
408	0,121	0,0436	0,0848†
409	n/a	n/a	n/a
410	0,269	0,0924	0,206
411	n/a	n/a	n/a
412	n/a	n/a	n/a
413	n/a	n/a	n/a
414	n/a	n/a	n/a
415	n/a	n/a	n/a
416	n/a	n/a	n/a
417	n/a	n/a	n/a
418	n/a	n/a	n/a
419	n/a	n/a	n/a
420	n/a	n/a	n/a
421	n/a	n/a	n/a
422	n/a	n/a	n/a
423	n/a	n/a	n/a
424	n/a	n/a	n/a
425	n/a	n/a	n/a

Núm. de comp.	Tripanosoma APOL1 G1 Rescate EC_{50} (μM)	Tripanosoma APOL1 G2 Rescate EC_{50} (μM)	Tripanosoma APOL1 G0 Rescate EC_{50} (μM)
426	0,0888	0,0367	0,071
427	0,0181	0,00662	0,0156
428	0,0719	0,0323	0,0633
429	n/a	n/a	n/a
430	n/a	n/a	n/a
431	n/a	n/a	n/a
432	n/a	n/a	n/a
433	n/a	n/a	n/a
434	n/a	n/a	n/a
435	0,0272†	0,0145†	0,0271†
436	n/a	n/a	n/a
437	n/a	n/a	n/a
438	n/a	n/a	n/a
439	0,051†	0,0202†	0,0505†
440	0,205	0,0705	0,16
441	0,215	0,0783	0,144
442	n/a	n/a	n/a
443	n/a	n/a	n/a
444	n/a	n/a	n/a
445	n/a	n/a	n/a
446	n/a	n/a	n/a
447	n/a	n/a	n/a
448	n/a	n/a	n/a
449	n/a	n/a	n/a
450	n/a	n/a	n/a
451	n/a	n/a	n/a
452	n/a	n/a	n/a
453	n/a	n/a	n/a
454	n/a	n/a	n/a
455	n/a	n/a	n/a
456	n/a	n/a	n/a

Núm. de comp.	Tripanosoma APOL1 G1 Rescate EC_{50} (μM)	Tripanosoma APOL1 G2 Rescate EC_{50} (μM)	Tripanosoma APOL1 G0 Rescate EC_{50} (μM)
457	n/a	n/a	n/a
458	n/a	n/a	n/a
459	0,133	0,0498	0,101
460	0,118	0,0537	0,104
461	0,0755†	0,0288†	0,0692†
462	n/a	n/a	n/a
463	n/a	n/a	n/a
464	n/a	n/a	n/a
465	n/a	n/a	n/a
466	0,0306	0,0119	0,0194
467	0,00603	0,00224	0,00374
468	0,00559	0,0024	0,00372
469	0,0155	0,00533	0,00976
470	0,0124	0,00441	0,00882
471	n/a	n/a	n/a
472	n/a	n/a	n/a

Ejemplo B6

[1444] Modelo renal de ratón APOL1 G2 para medir la prevención de albuminuria por compuesto. Este ejemplo muestra que los compuestos de la presente divulgación son capaces de prevenir la albuminuria.

[1445] Se criaron ratones transgénicos (Tg) APOL1 con un cromosoma artificial bacteriano (BAC) que contenía APOL1 G2 y sus regiones genómicas ascendentes y descendentes (Taconic, modelo #13022) hasta obtener homocigosidad. En los experimentos se utilizaron ratones machos homocigotos APOL1 G2 (G2 HOM), de más de 6 semanas de edad. Todos los estudios se realizaron bajo un protocolo aprobado por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales (IACUC).

[1446] Se recogieron muestras de orina iniciales durante un período de 24 horas, 7 días antes del inicio del experimento. El volumen de orina se determinó por peso y se almacenó a -80˚C hasta su uso. Posteriormente, se recogieron muestras de sangre de referencia mediante sangrado submandibular en tubos separados para suero (SS) (BD Microtainer). Las muestras de suero se dejaron coagular a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de la centrifugación a 12000 rpm, 4°C durante 5 minutos. La concentración de APOL1 se determinó en estas muestras utilizando un kit ELISA APOL1 (Proteintech, KE00047) según las instrucciones del fabricante.

[1447] El día del experimento (hora 0), los ratones fueron identificados, pesados y asignados individualmente a uno de los grupos de tratamiento. Los grupos de tratamiento tenían niveles promedio similares de APOL1 en suero. A los ratones se les administraron dos dosis del elemento de prueba de compuesto y una dosis de interferón gamma de ratón recombinante (mIFNγ) (MilliporeSigma, catálogo #IF005) por día durante 2 días. El elemento de prueba de compuesto se administró mediante sonda oral a un volumen de dosis de 10 mL/kg de peso corporal a las 0, aproximadamente 10, 24 y 34 horas. Se administró mIFNγ ($1,5 \times 10^{11}$ unidades/kg de peso corporal) mediante inyección intraperitoneal a una dosis de 10 mL/kg de volumen de peso corporal a las 0 y 24 horas. La recolección de orina se inició inmediatamente después de la segunda dosis de mIFNγ. Específicamente, los ratones se colocaron individualmente en una jaula metabólica (Lab Products) durante 24 horas donde se recogieron la orina y las heces en tubos separados. Durante este tiempo, los ratones tuvieron acceso a un juguete de enriquecimiento, una dieta en gel (Bio-serve) y agua potable (Innovive). Al final del experimento, los ratones fueron anestesiados con isoflurano y se extrajo sangre mediante punción cardíaca seguida de una dislocación cervical para asegurar la muerte.

[1448] Se analizaron muestras de orina para determinar los niveles de albúmina y creatinina en orina. La concentración de albúmina en orina se determinó utilizando un kit de ensayo de inmunoperoxidasa de albúmina de ratón (Immunology Consultants Laboratory, E-90AL) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La creatinina en orina se analizó mediante la metodología LC-MS en WuXi App Tec (DMPK, Nueva Jersey, EE. UU.).

[1449] Los compuestos seleccionados de la Tabla 1 descritos por la fórmula (I-E) se probaron en este modelo renal de ratón APOL1 G2 para medir la albuminuria. Los resultados se muestran en la Tabla 44.

Tabla 44.

Compuesto ensayado	**Dosis (vía de administración)**	**Reducción del cociente albúmina/creatinina en orina (uACR)**
Compuesto A	0,3 mg/kg (PO, BID)	50%
Compuesto A	1 mg/kg (PO, BID)	58%
Compuesto A	3 mg/kg (PO, BID)	75%
Compuesto B	10 mg/kg (PO, BID)	67%
Compuesto B	50 mg/kg (PO, BID)	89%

[1450] Todas las publicaciones, solicitudes de patente, patentes y otras referencias mencionadas en este documento se incorporan expresamente mediante referencia en su totalidad, de la misma forma como si cada uno se incorporara mediante referencia de forma individual.

[1451] Debe entenderse que, si bien la divulgación se ha descrito junto con las modalidades anteriores, la descripción y los ejemplos anteriores pretenden ilustrar y no limitar el alcance de la divulgación. Otros aspectos, ventajas y modificaciones dentro del alcance de la divulgación serán evidentes para los expertos en la técnica a la que pertenece la divulgación.