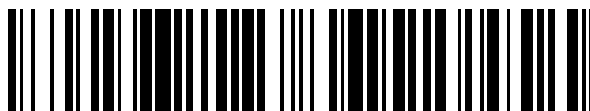


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 660**

51 Int. Cl.:  
**A01N 43/38** (2006.01)  
**A61K 31/40** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07717289 .8**  
96 Fecha de presentación: **14.01.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1973407**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.10.2008**

54 Título: **COMPUESTOS ESPIROS Y MÉTODOS DE UTILIZACIÓN.**

30 Prioridad:  
**17.01.2006 US 759601 P**  
**30.12.2006 US 647823**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**05.03.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**05.03.2012**

73 Titular/es:  
**CHEN, GUOQING PAUL**  
**9135 RESEDA BLVD. SUITE 238**  
**NORTHRIDGE CA 91324, US**

72 Inventor/es:  
**Chen, Guoqing Paul**

74 Agente: **Polo Flores, Luis Miguel**

**ES 2 375 660 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Compuestos Espiro y Métodos de Utilización.P.

Esta solicitud reclama los beneficios de la solicitud provisional de E.U. 60/759,601 archivada El 17 de Enero, 2006 y la solicitud no provisional de E.U. 11/647,823 archivada el 30 de Diciembre, 2006.P

5 CAMPO DE LA INVENCIONP

La presente invención se refiere a los compuestos espiro, el proceso de su preparación, los compuestos farmacéuticos que los contienen como principio activo, los métodos para el tratamiento de enfermedades tales como cáncer asociado a la proteína tirosina quinasa, especialmente a factor de crecimiento epidérmico (EGF) y factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), su método de utilización como fármacos y su método de utilización en la fabricación de fármacos para uso en la producción del inhibidor tirosina quinasa que reduce los efectos en animales de sangre caliente como los seres humanos.P

ANTECEDENTES DE LA INVENCIONP

Las proteínas tirosina quinasa han sido identificadas como elementos clave en la regulación celular. Están involucradas en la fisiología y patología del sistema inmune, endocrino y nervioso, y han sido consideradas como importantes en el desarrollo de varios tipos de cáncer. Las proteínas tirosina quinasa representan una superfamilia de proteínas diversa y de rápida expansión, incluyendo ambos receptores transmembrana tirosina quinasa y enzimas citoplasmáticas solubles también conocidas como no receptores tirosina quinasa.P

Los receptores tirosina quinasa son grandes enzimas las cuales se extienden en la membrana de la célula y poseen un dominio de unión extracelular para factores de crecimiento tales como el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y una porción intracelular la cual funciona como quinasa para fosforilar los ácidos amino tirosina en proteínas y de esta forma influenciar la proliferación celular. También ha sido demostrado que el receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el cual posee la actividad de tirosina quinasa, es mutado y/o sobre expresado en varios cánceres humanos tales como el cerebral, pulmonar, de célula escamosa, de vejiga, gástrico, de mama, cabeza y cuello, oesofageal, ginecológico y tumores de la tiroides. El EGFR es el miembro arquetípico de la familia tirosina quinasa conformado por cuatro receptores estrechamente relacionados llamados EGFR, HER2 (receptor humano relacionado con el EGF), HER3 y HER4 (Pinkas-Kramarski R, Eilam R, Alroy 1, Levkowitz G, Lonai P, Yarden Y. Differential expression of NDF/neuregulin receptors ErbB-3 and ErbB-4 and involvement in inhibition of neuronal differentiation. Oncogene 1997; 15:2803-2815). Todos estos receptores transmembrana contienen intrínsecamente actividad de quinasa que modifica los residuos de tirosina en el mismo receptor, así como también, un descenso en las moléculas de señalización. Esta actividad de quinasa es estimulada cuando miembros de la familia EGF de factores de crecimiento se unen al receptor. La activación de los EGFR inducidos por ligando, inicia una cascada de señalización que activa la expresión del gen e induce las repuestas celulares tales como progresión o diferenciación del ciclo celular. Se cree que una activación anormal de este camino de señalización altamente regulado, contribuye a muchos procesos tumorigénicos, incluyendo elevada proliferación celular, protección contra apoptosis, invasión de células tumorales y metástasis (Huang SM, Harari PM. Epidermal growth factor receptor inhibition in cancer therapy: biology, rational and preliminary clinical results. Invest New Drugs 1999; 17:259-269).P

Cada receptor está compuesto de tres dominios, un dominio extracelular de unión al ligando, un dominio transmembrana y un dominio intracelular tirosina quinasa. El receptor activo es un dímero, el cual puede ser formado por combinaciones de pares de receptores idénticos (homodimerización) o diferentes pares de receptores (heterodimerización). El EGFR tiene dos ligandos principales, el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento transformante (TGF). Luego de la unión de un ligando, el receptor se dimeriza, lo cual resulta en la activación de la tirosina quinasa intracelular. Esto inicia diversas fosforilaciones que, a cambio, inician una cascada de un proceso de señalización intracelular.P

Consecuentemente, ha sido reconocido que los inhibidores del receptor tirosina quinasa, son útiles como inhibidores selectivos del crecimiento de células de cáncer de mama.P

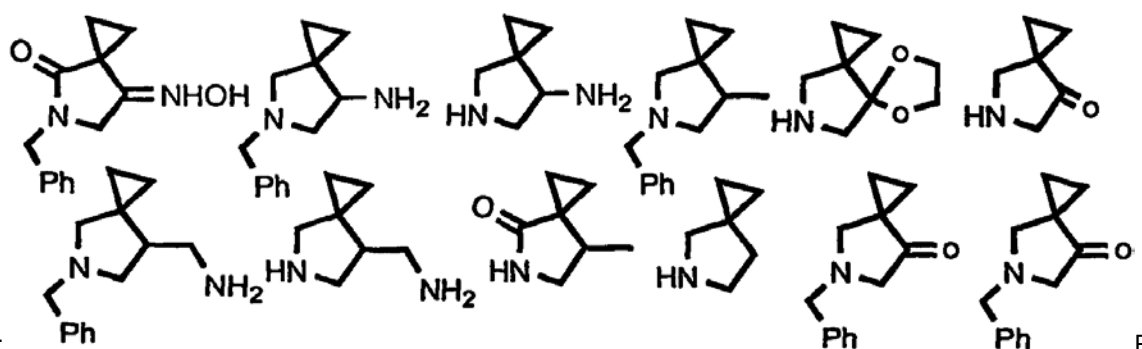
La angiogénesis normal, juega un papel importante en una variedad de procesos incluyendo el desarrollo embrionario, cicatrización de heridas y diversos componentes en la función reproductiva de la mujer. Una angiogénesis no deseada o patológica ha sido asociada a estas enfermedades incluyendo retinopatía diabética, psoriasis, cáncer, artritis reumatoide, ateroma. La angiogénesis tumoral, la formación de nuevos vasos sanguíneos y su permeabilidad es principalmente regulada por (derivado del tumor) el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el cual actúa a través de por lo menos dos diferentes receptores: VEGF-R1 (tipo fms tirosina quinasa, Flt-1); y VEGF-R2 (región dominio quinasa, KDR/hígado fetal quinasa-1, Flk-1). El receptor VEGF KDR es altamente específico para células endoteliales vasculares (para revisión, ver: Ferrara et al. Endocr. Rev. 1992, 13, 18; Neufield et al. FASEB J. 1999, 13, 9).P

El VEGF es otro tipo de receptor proteína tirosina quinasa. Un gran número de tumores humanos, especialmente gliomas y carcinomas, expresan altos niveles de VEGF y sus receptores. Esto ha llevado a la hipótesis de que el

VEGF liberado por células tumorales estimula el crecimiento de capilares de la sangre y la proliferación de endotelio tumoral en forma paracrina y a través del suministro de sangre mejorado, acelera el crecimiento del tumor.P

5 Se ha encontrado que los compuestos espiro de formula I, descritos a continuación, son una nueva clase de compuestos que tienen propiedades farmacológicas ventajosas e inhiben la actividad de la tirosina quinasa, por ejemplo, la actividad del EGFR y el VEGFR tirosina quinasa, la actividad de otros receptores tirosina quinasa, tales como c-kit, PDGF, FGF, SRC etc. También pueden ser inhibidores irreversibles de tirosina quinasa.P

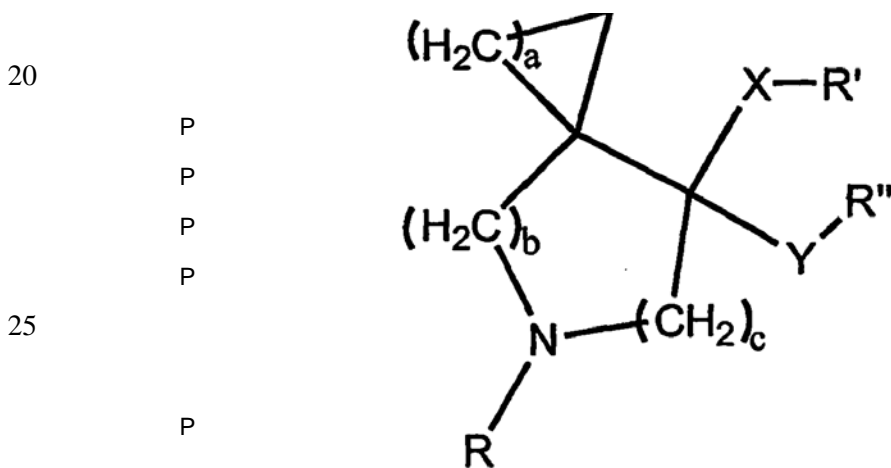
10 Los ejemplos de compuestos espiro que son similares en estructura a aquellos de la presente invención, son descritos en las siguientes publicaciones: W09510519, W09639407, W00153273, W003014108, W020026073167, JP05221947, JP2004099609, EP0341493, EP0357047, EP0623585, EP611137, JMC 37, 3344 (1994), Tetrahedron Letter, 41, 8173-8176, JACS, 119,7615-7616 y Heterocycles, 52, 595-598 con las siguientes estructuras:P



15 Los ejemplos de compuestos no espiro de derivados de quinazolina que son similares en estructura a aquellos de la presente invención, son descritos en las siguientes solicitudes de patentes: EP0357047, EP 0566226, EP 0602851, EP 0635507, EP 0635498, EP 0520722, W09633980, W09738983, W09738994, W00047212, W00121596, W00132651, y W002092577.P

RESUMEN DE LA INVENCIONP

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I P



En queP

30 a es 1;

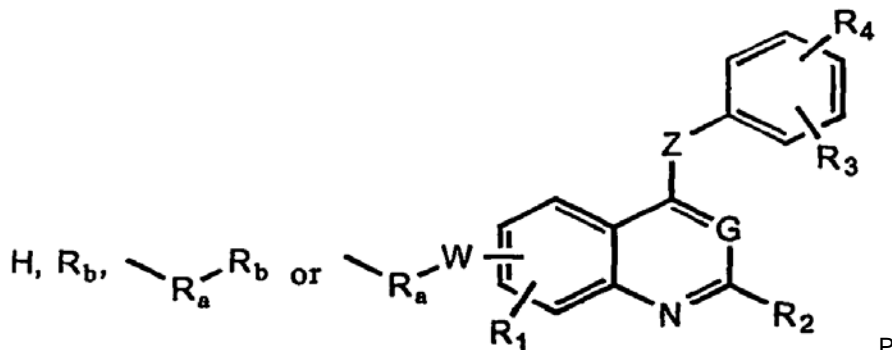
b y c son cada uno independientemente 1;

Cuando X e Y son seleccionados de (i) X se combina con Y para ser un oxígeno o metileno, (ii) X es hidrogeno, Y es hidrógeno, (iii) X es hidrógeno, Y es hidroxilo o su isómero óptico; R' y R'' no se presentan;

35 Cuando X e Y son elegidos de (iv) X es hidrógeno, Y es O, S o su posición de isómero óptico, (v) X e Y son ambos O ó S, o (vi) X es O e Y es S; R' y R'' son cada uno independientemente alquilo inferior de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, hidroxialquilo inferior; de manera opcional R' y R'' se combinan para formar un anillo de 5 a 7

átomos con X, Y y el carbono espiro cuyo anillo, puede ser sustituido o no independientemente por hasta tres sustituyentes;

R es elegido de:P



P

- 5  $R_a$  es seleccionado de un alquilenilo, alquenlenilo inferior o alquinlenilo inferior;  
 $R_b$  es elegido de halógeno, hidroxilo, metasulfonato, toluenosulfonato, arilo o heterocíclico;  
W es elegido de O, S,  $-NR_c$  o  $-CHR_c$ ;  
G es elegido de N,  $-C-CN$  o  $-CR_c$ ;  
Z es elegido de O, S,  $-NR_d$  o  $-CHR_d$ ;
- 10  $R_c$  es elegido de H, alquilo inferior;  
 $R_d$  es elegido de H, alquilo inferior, amino o alquilamino;  
 $R_1$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son cada uno independientemente elegidos de H, halógeno, alquilo inferior de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxiinferior, alquilenilo inferior, o alquinilo inferior;  
 $R_2$  es seleccionado de H, halógeno, alquilo inferior de halógeno o alquilo inferior;P

- 15 O una sal de lo mismo farmacéuticamente aceptable.P

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

- La presente invención es el resultado directo de compuestos novedosos los cuales pueden inhibir la proteína tirosina quinasa, especialmente EGFR y VEGFR tirosina quinasa, y métodos de utilización de estos compuestos para la inhibición de tirosina quinasa en el tratamiento de enfermedades neoplásicas o proliferativas o inflamatorias, o trastornos por trasplantes los cuales son todos causados por exceso o por las tirosina quinasa inapropiadas en un mamífero en necesidad de las mismas.P

En un compuesto de fórmula I:P

En queP

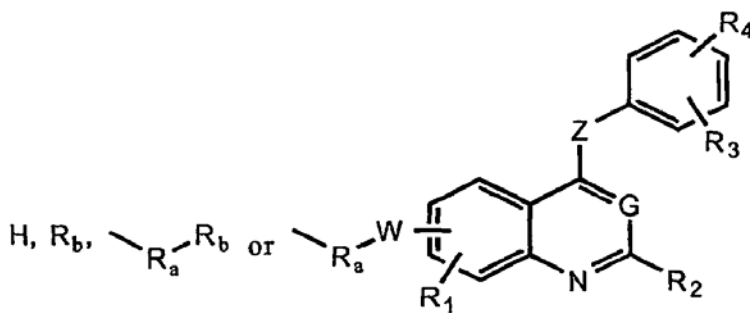
a es 1,

- 25 b y c son cada uno independientemente 1,

Cuando X e Y son seleccionados de (i) X se combina con Y para ser un oxígeno o un metileno, (ii) X es hidrógeno, Y es hidrógeno, (iii) X es hidrógeno, Y es hidroxilo o su isómero óptico;  $R'$  y  $R''$  no se presentan; estos grupos funcionales son seleccionados de acetona, metileno así como hidroxilo y sus isómeros ópticos;

- 30 Cuando X e Y son elegidos de (iv) X es hidrógeno, Y es O, S o su posición de isómero óptico, (v) X e Y son ambos O ó S, o (vi) X es O e Y es S;  $R'$  y  $R''$  son cada uno independientemente alquilo inferior de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, hidroxialquilo; de manera opcional  $R'$  y  $R''$  se combinan para formar un anillo de 5 a 7 átomos con X, Y y el carbono espiro cuyo anillo, puede ser independientemente sustituido o no por hasta tres sustituyentes; preferentemente estos grupos funcionales son seleccionados de alcoxi o sus isómeros ópticos, y alquilo o cetal cíclico, tiocetal, tioxlona los cuales pueden ser sustituidos con alquilo inferior, arilo o heterocíclico;

- 35 R es seleccionado de:



- $R_a$  es seleccionado de un alquilenilo inferior, alquenlenilo inferior o alquinlenilo inferior; preferentemente  $R_a$  es un alquilenilo inferior;
- 5  $R_b$  es elegido de halógeno, hidroxilo, metasulfonato, toluenosulfonato, arilo o heterocíclico;  $R_b$  es preferentemente halógeno o hidroxilo;
- $W$  es elegido de O, S,  $-NR_c$  ó  $-CHR_c$ ; preferentemente  $W$  es O;
- $G$  es elegido de N,  $-C-CN$  ó  $-CR_c$ ; preferentemente  $G$  es N;
- $Z$  es elegido de O, S,  $-NR_d$  ó  $-CHR_d$ ; preferentemente  $Z$  es O ó  $-NR_d$ ;
- $R_c$  es elegido de H, alquilo inferior; preferentemente  $R_c$  es H;
- 10  $R_d$  es elegido de H, alquilo inferior, amino o alquilamino; preferentemente  $R_d$  es H;
- $R_1$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son cada uno independientemente elegidos de H, halógeno, alquilo inferior de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxialcoxi inferior, alquenilo inferior, o alquinilo inferior; preferentemente  $R_1$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son cada uno independientemente halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;
- $R_2$  es seleccionado de H, halógeno, alquilo inferior de halógeno o alquilo inferior; preferentemente  $R_2$  es H o flúor;P
- 15 O una sal de lo mismo farmacéuticamente aceptable.P
- El término "alquilenilo inferior", tal como se usa en ésta, a menos que se indique lo contrario, incluye los radicales saturados  $-CH_2-$  del 1 al 6.P
- El término "alquenlenilo inferior", tal como se usa en ésta, a menos que se indique lo contrario, incluye los grupos alquilenilo, como es definido anteriormente, teniendo por lo menos un enlace doble carbono-carbono, como  $CH_2-CH=CH-$ .P
- 20 El término "alquinlenilo inferior", tal como se usa en ésta, a menos que se indique lo contrario, incluye los grupos alquilenilo, como es definido anteriormente, teniendo por lo menos un enlace doble carbono-carbono, tal como  $-CH_2-C=C-$ .P
- El término "halógeno", tal como se usa en ésta, a menos que se indique lo contrario, incluye fluoro, cloro, bromo o yodo. Los halógenos preferentes son fluoro, cloro y bromo.P
- El término "alquilo inferior de halógeno", es usado en ésta, a menos que se indique lo contrario, incluye del 1 a 6 un alquilo inferior de halógeno sustituido, como trifluorometil y pentafluorometil.P
- El término "alquilo inferior", es usado en ésta, a menos que se indique lo contrario, incluye del 1 a 6 los radicales monovalentes de los hidrocarburos saturados teniendo grupos funcionales lineales o ramificados, incluyendo, pero no limitado a metil, etil, n-propil, iso-propil, n-butil, sec-butil, tert-butil y similares.P
- 30 El término "alquenilo inferior", tal como se usa en ésta, a menos que se indique lo contrario, incluye los grupos de alquilo inferior, como es definido anteriormente, teniendo por lo menos un enlace doble carbono-carbono, tal como  $-CH_2-CH=CH_2-$ .P
- El término "alquinilo inferior" tal como se usa en ésta, a menos que se indique lo contrario, incluye los grupos de alquilo inferior, como es definido anteriormente, teniendo por lo menos un enlace triple carbono-carbono, tal como  $-CH_2-C \equiv CH-$ .P
- 35 El término "alquilo inferior", es usado en ésta, a menos que se indique lo contrario, incluye grupos alquilo inferior-OH en los que el alquilo inferior es como se definió anteriormente.P
- El término "alcoxi inferior", es usado en ésta, a menos que se indique lo contrario, incluye grupos  $-O-$ alquilo inferior -O- alquilo inferior en los que el alquilo inferior es como se definió anteriormente.P
- 40 El término "alcoxialcoxi inferior", tal como se usa en ésta, a menos que se indique lo contrario, incluye los grupos  $-O-$  alquilo inferior-O- alquilo inferior, en los que el alquilo inferior es como se definió anteriormente, tal como  $-OCH_2CH_2OCH_3$ .P

5 El término "arilo", tal como se usado en ésta, a menos que se indique lo contrario, incluye un radical orgánico derivado de un hidrocarburo aromático al remover un hidrógeno, tal como fenilo o naftilo, preferentemente fenilo, y es sustituido o no por uno o por dos sustituyentes, seleccionados de halógeno, alquilo inferior de halógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, ciano, alquilciano, hidroxilo, alcoxi inferior, carboxi, carboxialquilo, amino, carbamil, carbamato, ureido, mercapto, sulfo, alquisulfino inferior, alcanosulfonilo inferior, sulfonamida; el arilo incluye un anillo aromático fusionado con un anillo alifático, como un anillo saturado o parcialmente saturado, como el tetrahidronaftilo.P

10 El término "heterocíclico" tal como se usa en ésta, a menos que se indique lo contrario, incluye anillos no aromáticos, sencillos y fusionados que contienen de forma acorde hasta cuatro heteroátomos en cada anillo, cada uno de los cuales independientemente seleccionados de O, N y S, mismos anillos que pueden ser cada uno sustituidos o no, por ejemplo, por hasta tres sustituyentes. Cada anillo heterocíclico tiene convenientemente de 4 a 7 átomos de anillo, preferentemente 5 o 6. Un sistema de anillo heterocíclico fusionado puede incluir anillos carbocíclicos y necesita incluir solo un anillo heterocíclico el cual puede ser parcialmente saturado o insaturado. El heterocíclico incluye sistemas de anillos heteroaromáticos mono, bicíclicos y tricíclicos que comprenden hasta 15 cuatro, preferentemente 1 o 2 heteroátomos, cada uno seleccionado de O, N y S. Cada anillo puede tener de 4 a 7, preferentemente 5 o 6, átomos. Un sistema de anillos bicíclico o tricíclico puede incluir un anillo carbocíclico. Los anillos carbocíclicos incluyen anillos cicloalquilo, cicloalqueno o arilo, ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen pero no se limitan a: acetidina, pirrolidina, pirrolidiona, piperidina, piperidinona, piperazina, morfolina, oxetano, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, imidazolidina, pirazolidina e hidantoina, pirrol, indol, pirazol, 20 indazol, trizol, benzotriazol, imidazol, benzimidazol, tiofeno, benzotiofeno, tiazol, benzotiazol, furano, benzofurano, oxazol, benzoxazol, isoxazol, tetrazol, piridina, pirimidina, tricina, quinolina, isoquinolina, quinazolina, indolina, indolinona, benzotetrahydrofurano, tetrahydroquinolina, tetrahydroisoquinolina, metileno-dioxifenil. Los anillos heterocíclicos y heterocíclicos pueden ser sustituidos de manera opcional y cuyos sustituyentes son seleccionados del grupo definido anteriormente como sustituyentes para el arilo.P

25 Varias actividades de inhibición de tirosina quinasa *in vitro*, pueden ser medidas de acuerdo a la descripción en Rewcastle, GW, J. Med. Chem. 1996, 39, 918-928 y Edwards M, International Biotechnology Lab 5 (3), 19-25, 1987. Oncogene, 1990, 5: 519-524. The Baculovirus Expression System: A Laboratory Guide, L. A. King 1992. Sambrook et al, 1989, Molecular cloning-A Laboratory Manual, 2da. Edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press. O'Reilly et al, 1992, Baculovirus Expression Vectors-A Laboratory Manual, W. H. Freeman and Co, New York. P

30 El receptor tirosina quinasa puede ser obtenido de forma parcialmente purificada de células A-431 similares a aquellas descritas por Carpenter et al., J. Biol. Chem., 1979, 254, 4884, Cohen et al., J. Biol. Chem., 1982, 257, 1523 y por Braun et al., J. Biol. Chem., 1984, 259, 2051. Algunas de estas pruebas pueden también ser contratadas con Upstate Ltd para su selección.P

35 Los siguientes resultados *in vitro* son actividades de algunos compuestos en la presente invención contra la línea celular NSCLC A549 de tumor humano y la línea celular LOVO de colon en la prueba MTT.P

	A549 (IC50, nM)	LOVO (IC50, nM)
	<b>Ejemplo 20</b>	0.0619
	<b>Ejemplo 21</b>	0.0421
	<b>Ejemplo 22</b>	0.0359
40	<b>Ejemplo 23</b>	0.0893
	<b>Ejemplo 24</b>	0.0375
	<b>Ejemplo 25</b>	0.0573
	<b>Ejemplo 26</b>	0.091
	<b>Ejemplo 27</b>	0.212
45	<b>Ejemplo 28</b>	0.096
	<b>Ejemplo 29</b>	0.104
	<b>Ejemplo 30</b>	0.0749
	<b>Ejemplo 31</b>	0.0546
	<b>Ejemplo 32</b>	0.028
50	<b>Ejemplo 33</b>	0.0519
	<b>Ejemplo 34</b>	0.034
	<b>Ejemplo 35</b>	0.0402
	<b>Ejemplo 36</b>	0.022

<b>Ejemplo 37</b>	0.132	0.0553
<b>Ejemplo 38</b>	0.073	0.143
<b>Ejemplo 39</b>	0.023	0.03
<b>Ejemplo 40</b>	0.042	0.029
<b>Ejemplo 41</b>	0.075	0.129P

5

La prueba de actividad antitumoral animal puede ser conducida como sigue:P

10

Los compuestos son mezclados con Tween 80 y 0.5% CMC como suspensión. Fueron usados ratones macho Kunming (19-21g). Fluido ascítico de ratón HAC de cáncer de hígado fue diluido con 0.9% de solución NaCl (1:4), y se inyectaron 0.2 ml a cada ratón subcutáneamente. Todos los animales (n= 20) fueron separados uniformemente como grupo de prueba y control de forma aleatoria. Al grupo de prueba le fueron administrados fármacos oralmente en dosis de 5-500 mg/Kg una vez al día a partir del segundo día luego de la inyección del tumor por siete días. El peso corporal de cada animal fue monitoreado diariamente. Los animales fueron sacrificados luego de diez días y cada tumor fue extraído y pesado para ambos grupos y se calculó la diferencia en porcentaje para la actividad antitumoral.P

15

Los compuestos fueron mezclados con tween 80 y 0.5% CMC como suspensión. Fueron usados ratones desnudos hembra (17-19g). Fluido ascítico de humano LOVO cáncer de colon fue diluido con 0.9% de solución de NaCl (1:4), y se inyectaron 0.2 ml a cada ratón subcutáneamente. Todos los animales (n= 12) fueron separados uniformemente como grupo de prueba y control de forma aleatoria. Al grupo de prueba le fueron administrados fármacos oralmente en dosis de 5-500 mg/Kg una vez al día a partir del segundo día luego de la inyección del tumor por dieciocho días.

20

Los animales fueron sacrificados luego 21 días y cada tumor fue extraído y pesado para ambos grupos y se calculó la diferencia en porcentaje para la actividad antitumoral.P

25

Un compuesto de fórmula I puede ser administrado solo o en combinación con uno u otros agentes terapéuticos más, en posible terapia de combinación tomando la forma de combinaciones fijas o administración de un compuesto de la invención y uno u otros agentes terapéuticos más siendo alternados o dados independientemente uno de otro, o la administración combinada de combinaciones fijas y uno u otros agentes terapéuticos más.P

30

Un compuesto de fórmula I puede, aparte de eso o adicionalmente, ser administrado especialmente para terapia tumoral en combinación con quimioterapia, radioterapia, intervención quirúrgica, o una combinación de estos. Una terapia de largo plazo es igualmente posible como terapia auxiliar en el contexto de otras estrategias de tratamiento, según se describió anteriormente. Otros posibles tratamientos son terapia para mantener el estado del paciente luego de la regresión del tumor, e incluso terapia quimopreventiva, por ejemplo en pacientes en riesgo.P

Un compuesto de acuerdo la invención no solamente es para gestión en humanos, sino también para tratamiento de otros animales de sangre caliente, para ejemplo, animales comercialmente útiles. P

35

Tal compuesto puede también ser usado como referencia estándar en los sistemas de prueba mencionados anteriormente para permitir su comparación con otros compuestos.P

40

Las sales son especialmente las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I. Las sales apropiadas y farmacéuticamente aceptables serán evidentes para quienes son expertos en la materia e incluyen aquellos descritos en *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-9, tales como sales de adición ácida formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, tartárico, benzoico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico, o ácido naftalenosulfónico. Otras sales pueden ser utilizadas, por ejemplo en el asilamiento o purificación de compuestos de fórmula (I) y son incluidas dentro del alcance de esta invención. P

45

Los compuestos de esta invención pueden ser en forma cristalina o no cristalina, y, si es cristalina, puede ser hidratada o solvatada de forma opcional. Esta invención incluye dentro de su alcance, hidratos estequiométricos así como también compuestos que contienen cantidades variables de agua.P

La invención se extiende a todas las formas isoméricas incluyendo estereoisómeros e isómeros geométricos de los compuestos de fórmula (I) incluyendo enantiómeros y mezclas de los mismos ejemplo: mezclas racémicas. Las diferentes formas isoméricas pueden ser separadas o resueltas una de otra por métodos convencionales o cualquier isómero dado puede ser obtenido por métodos sintéticos convencionales o por síntesis estereoespecífica o asimétrica.P

50

Aquellos expertos en la materia reconocerán varias metodologías sintéticas que puedan ser empleadas para preparar profármacos no tóxicos farmacéuticamente aceptables de los compuestos comprendidos en la Fórmula I. Aquellos expertos en la materia reconocerán una amplia variedad de solventes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que pueden ser usados para preparar solvatos de compuestos de la invención, tales como agua, etanol aceite mineral, aceite vegetal y dimetilsulfóxido.P

55

Los compuestos de la Fórmula I general pueden ser administrados oralmente, por vía tópica, o por vía parental, por inhalación o spray o rectalmente en formulaciones de unidades de dosis que contienen portadores, adyuvantes y vehículos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. La administración oral en forma de píldora, cápsula, elixir, jarabe, gragea, trocisco o similares son particularmente preferidos. El término parental, tal como se usa en ésta

- 5 incluye inyecciones subcutáneas, inyecciones intradérmica, intravasculares, (ejemplo, intravenoso), intramusculares, espinales, intratecales o como técnicas de inyección e infusión. Adicionalmente, está provista una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula general I y un portador farmacéuticamente aceptable. Uno o más compuestos de Fórmula I general pueden estar presentes en asociación con uno más portadores farmacéuticamente aceptables y/o disolventes y/o adyuvantes y si es deseado, otros principios activos. Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de Fórmula I general pueden ser en forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como tabletas, trociscos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos solubles o gránulos, emulsión, cápsulas suaves o duras, jarabes o elixires.P
- 10 Los compuestos que se desean usar oralmente pueden ser preparados de acuerdo a cualquier método conocido por la materia de fabricación de compuestos farmacéuticos y tales compuestos pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservadores con el objeto de proveer preparaciones farmacéuticamente atractivas y agradables al gusto. Las tabletas contienen el principio activo en mezcla preparada con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de tabletas. Estos excipientes pueden ser por ejemplo, disolventes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y agentes de desintegración, por ejemplo, almidón de maíz, ácido alginico, agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo estereato de magnesio, ácido esteárico. Las tabletas pueden ser sin capa entérica o pueden tener capa entérica por medio de utilizar técnicas conocidas para retardar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y por consiguiente proporcionar una acción continua en un periodo más largo. Por ejemplo, un material de tiempo retardado como monoestearato glicerilo o diestearato glicerilo pueden ser utilizados.P
- 15 Las formulaciones para uso oral pueden ser también presentadas como cápsulas duras de gelatina donde el principio activo está mezclado con diluyentes sólidos inertes, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o cápsulas suaves de gelatina donde el principio activo está mezclado con agua o con un medio oleoso, por ejemplo: aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.P
- 20 Las suspensiones acuosas contienen materiales activos en una mezcla preparada con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo: carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidropropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humidificantes pueden ser fosfátidos de origen natural, por ejemplo: lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estereato de polioxitileno, productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadenas largas, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o condensación de productos de óxido de etileno con esteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol como monooleato de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con esteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán polioxietilenado. Las suspensiones acuosas pueden también contener uno o más conservadores, por ejemplo, etilo, o n-propil p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes, y uno o más agentes endulzantes, tales como sucrosa o sacarina.P
- 25 Las suspensiones oleosas pueden estar formuladas mediante suspensión de los principios activos en aceite vegetal, por ejemplo aceite de maní, aceite de sésamo, aceite de coco, o en aceite mineral como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener agentes espesantes como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetil. Los agentes endulzantes como aquellos planteados anteriormente, y agentes saborizantes pueden ser añadidos para proporcionar preparaciones agradables al gusto. Estos compuestos pueden ser conservados por adición de un antioxidante como el ácido ascórbico.P
- 30 Los polvos solubles o gránulos adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por adición de agua, proporcionan el principio activo en la mezcla preparada con un agente disolvente o humidificantes, agente de suspensión y uno más conservadores. Los agentes disolventes o humidificantes y los agentes de suspensión adecuados están ejemplificados por aquellos ya mencionados anteriormente. Pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo: endulzantes, saborizantes y agentes colorantes.P
- 35 Los compuestos farmacéuticos de la invención pueden estar también en la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de maní, o gomas de origen natural, por ejemplo, goma acacia o goma tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo, frijol de soya, lecitina, y esteres o esteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, anhídridos, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos esteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietileno sorbitol. Las emulsiones pueden contener también agentes endulzantes y saborizantes.P
- 40 Jarabes y elixires pueden ser formulados con agentes endulzantes, por ejemplo glicerol, glicol propileno, sorbitol o sucrosa. Tales formulaciones pueden también contener un demulcente, un conservador y agentes saborizantes y colorantes.P
- 45 Los componentes también pueden ser administrados en forma de supositorios para administrar el fármaco vía rectal o vaginal. Estos compuestos pueden ser preparados mezclando el fármaco con un excipiente adecuado no irritable el cual es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura del recto o de la vagina y por consiguiente se
- 50
- 55
- 60



fundirá en el recto o la vagina para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao y glicoles de polietileno.P

5 Los compuestos farmacéuticos pueden estar en la forma de una suspensión estéril acuosa u oleosa inyectable. Esta suspensión puede estar formulada de acuerdo a los conocimientos del experto utilizando aquellos agentes humidificantes, disolventes o de suspensión adecuados, los cuales han sido anteriormente mencionados. La preparación inyectable estéril puede también ser una solución o suspensión estéril inyectable en un solvente o diluyente no tóxico y aceptable por vía parental, por ejemplo, como solución en 1,3-butanediol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden ser empleados están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Adicionalmente, los aceites estériles y fijos son convencionalmente empleados como medios solventes o de suspensión. Para este propósito cualquier aceite fijo suave puede ser empleado incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como el ácido oleico, encuentran un uso en la preparación de inyectables.P

10 Los compuestos de la invención pueden ser administrados transdermalmente utilizando métodos conocidos para aquellos expertos en la materia (ver por ejemplo: Chien; "transdermal Controlled Systemic Medications"; Marcel Dekker, Inc.; 1987. Lipp et al. WO 94/04157 3Mar94).P

15 Los compuestos de Fórmula I general pueden ser administrados parentalmente en un medio estéril. El fármaco, dependiendo del vehículo y la concentración usada, puede ya sea ser suspendido o disuelto en el vehículo. Favorablemente, los adyuvantes como los anestésicos locales, conservadores y agentes amortiguadores pueden ser disueltos en el vehículo.P

20 Para administrar a animales no humanos, la composición puede también ser añadida al alimento del animal o agua para beber. Será conveniente formular estas composiciones de alimento y agua para que el animal tome las cantidades apropiadas del compuesto a lo largo de su dieta. Será también conveniente presentar la composición como pre mezcla para adicionar al alimento o agua para beber.P

25 Para todos los regímenes de uso descritos aquí para compuestos de fórmula I, el régimen de dosis oral diaria será preferentemente de 0.01 a 200 mg/Kg del total de peso corporal. La dosis diaria para administración por inyección, incluyendo inyecciones intravenosas, subcutáneas, intramusculares y parentales, y el uso de técnicas de infusión será preferentemente de 0.01 a 200 mg/Kg del total de peso corporal. El régimen diario de dosis vía rectal será preferentemente de 0.01 a 200 mg/Kg del total de peso corporal. El régimen diario de dosis vía vaginal será preferentemente 0.01 a 200 mg/Kg del total de peso corporal. El régimen diario de dosis vía tópica será preferentemente 0.01 a 200 mg/Kg administrada entre una y 4 veces diariamente. La concentración transdermal será preferentemente aquella requerida para mantener una dosis diaria de 0.01 a 200 mg/Kg. El régimen diario de dosis de inhalación será preferentemente 0.01 a 200 mg/Kg del total de peso corporal.P

30 Será entendido, sin embargo, que el nivel específico de dosis para cualquier paciente en particular, dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, ruta de administración y tasa de excreción, combinación de fármacos y severidad de la enfermedad específica bajo tratamiento.P

35 Los compuestos preferentes de la invención tendrán ciertas propiedades farmacológicas. Tales propiedades incluyen, pero no se limitan a biodisponibilidad oral, baja toxicidad, bajo proteína de suero aglutinante y vidas medias deseables *in vitro* e *in vivo*.P

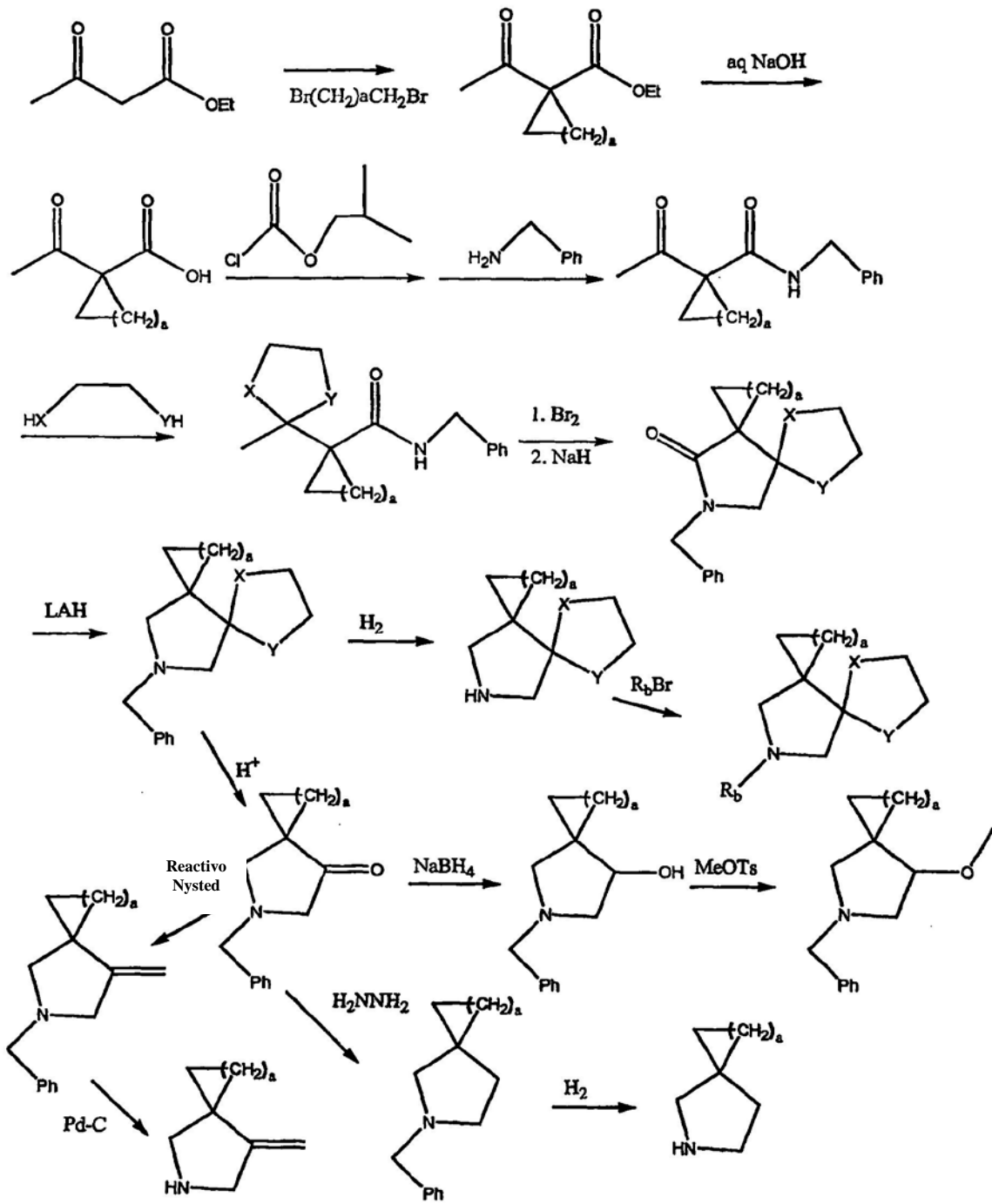
40 Los análisis serán usados para predecir estas propiedades farmacológicas deseables. Los análisis para predecir la biodisponibilidad incluyen transporte a través de los monoestratos de células intestinales humanas, incluyendo monoestratos celulares Caco-2. La toxicidad para hepatocitos incubados puede ser usada para predecir la toxicidad del compuesto. La penetración de la barrera sanguínea del cerebro de un compuesto en humanos puede ser pronosticada a partir de los niveles cerebrales del componente en animales de laboratorio siendo administrado el compuesto vía intravenosa.P

45 El aglutinamiento de proteína de suero puede ser pronosticado de los análisis de aglutinamiento de albúmina. Tales análisis están descritos en la reseña de Oracavá, et al. (Journal of Chromatography B (1996) volumen 677, páginas 1-27). P

50 La vida media del compuesto es inversamente proporcional a la frecuencia de dosis de un compuesto. Las vidas medias *in vitro* de compuestos pueden ser pronosticadas de los análisis de vida media microsomal como fue descrito por Kuhnz and Gieschen (Drug Metabolism and Disposition, (1998) volumen 26, páginas 1120-1127). P

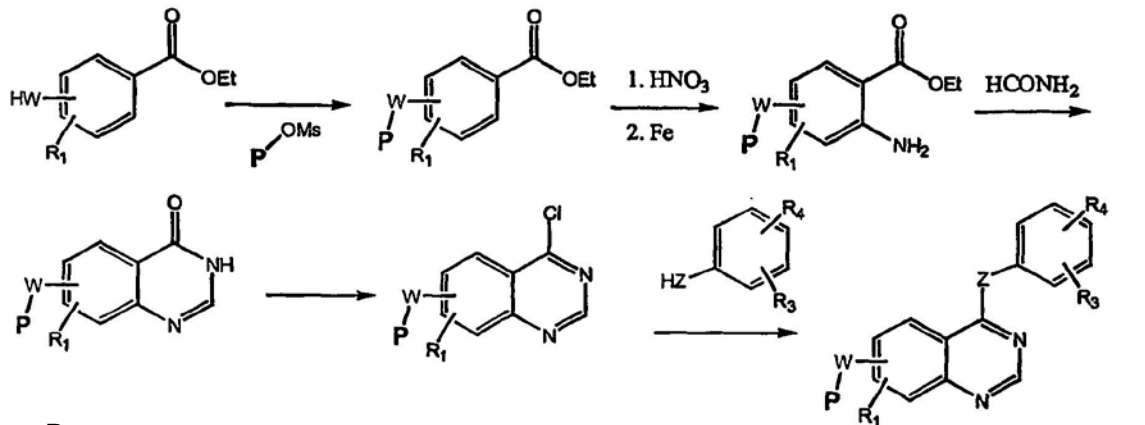
Ilustraciones representativas de la preparación de la presente invención son mostradas en el Esquema I – Esquema II. Aquellos expertos en la materia reconocerán que los materiales iniciales pueden ser variados e instrucciones adicionales pueden ser utilizadas para producir los compuestos abarcados por la presente invención.P

Esquema I

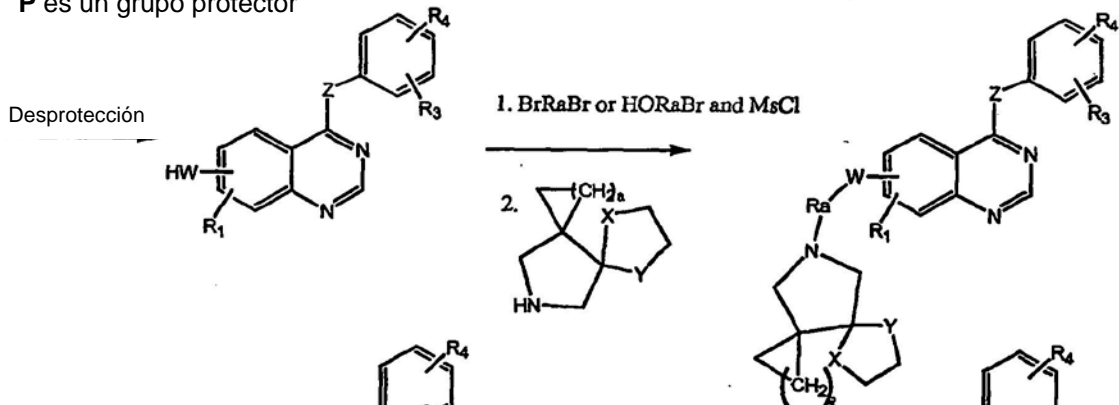


Esquema IIP

P

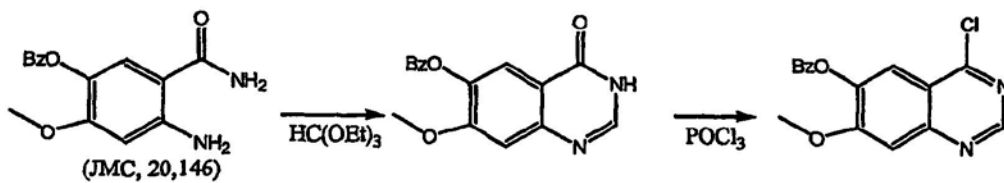
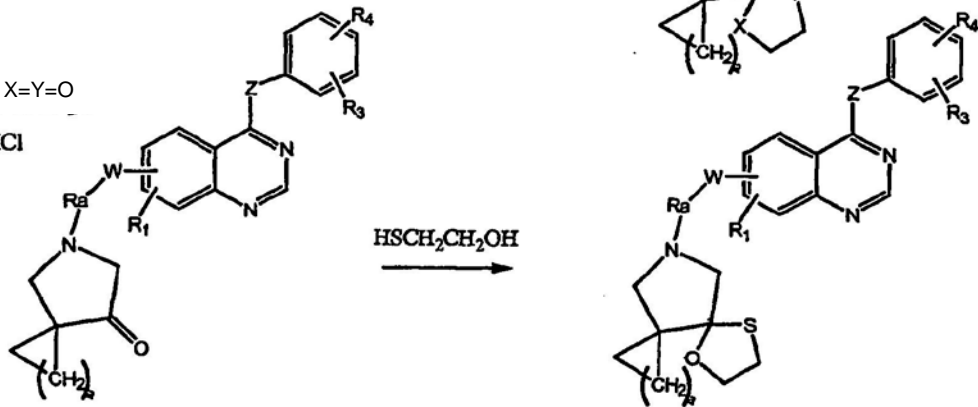


P es un grupo protector



Cuando X=Y=O

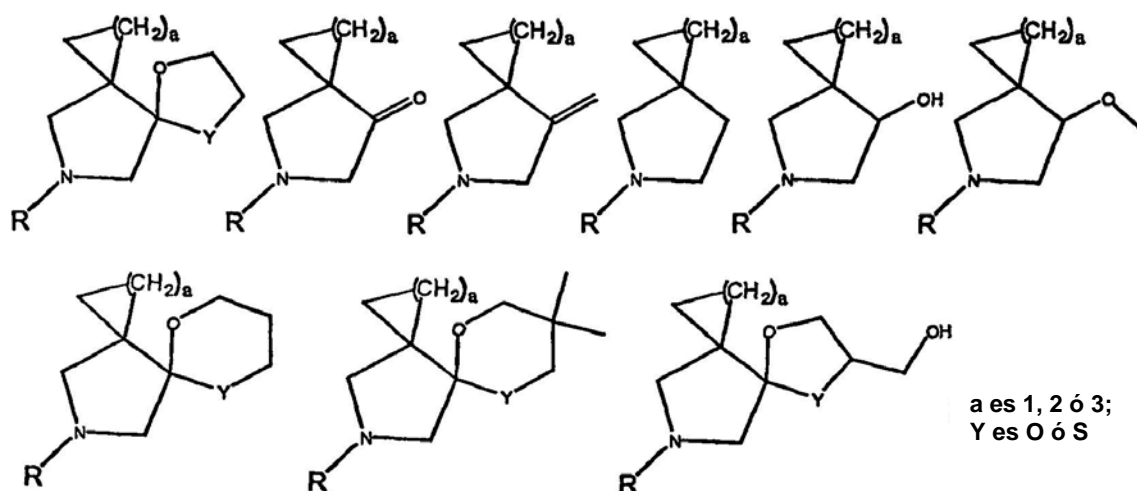
INECl



(JMC, 20,146)

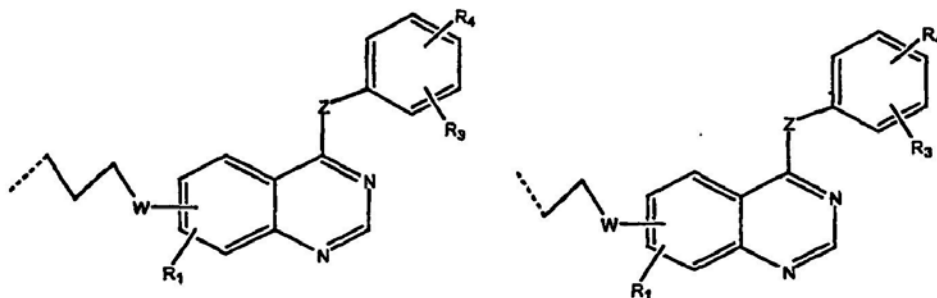
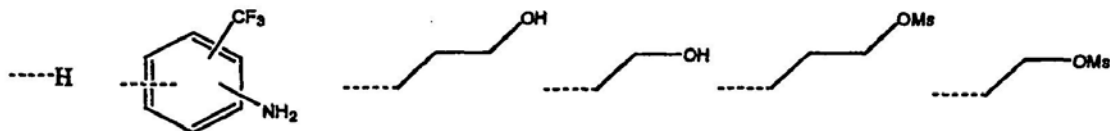
P

Los siguientes ejemplos seleccionados de la Fórmula I, pero no limitados a ésta, puede ser preparados de forma similar, de conformidad con los métodos descritos en el Esquema I – Esquema II.P



R es seleccionado de:

-----: Sustitución de posición



W es O,

Z es NH u O,

R<sub>1</sub> es -OMe

5 R<sub>3</sub> ES 2-F, 4-F ó 2,4-Di-Fluoro,

R<sub>4</sub> ES 3-Cl ó 4-Br.

10 En algunos casos, la protección de ciertas funcionalidades en un reactivo puede ser necesaria para lograr algunas de las transformaciones anteriores. En general, la necesidad de tales grupos de protección será evidente para aquellos expertos en síntesis orgánica y también de las condiciones necesarias para poner y quitar tales grupos. Aquellos expertos en la materia reconocerán que en ciertos momentos será necesario utilizar diferentes solventes o reactivos para lograr algunas de las transformaciones anteriores.P

La divulgación en esta solicitud de todos los artículos y referencias, incluyendo patentes, están incluidas aquí por referencia en su totalidad.P

15 La invención es ilustrada más adelante en ejemplos posteriores, los cuales no deben ser construidos como limitantes de la invención en cuanto a su alcance o esencia de los procedimientos específicos descritos en ellos.P

Los materiales de inicio y diversos intermedios pueden ser obtenidos de fuentes comerciales, elaborados de compuestos orgánicos comerciales disponibles, o preparados utilizando métodos sintéticos bien conocidos.P

Los métodos representativos para preparar materiales intermedios de la invención, son expuestos en los ejemplos posteriores.P

Las siguientes abreviaturas han sido usadas y otras son todas representaciones de fórmulas químicas estándar.

EtOH: etanol

MeOH: metanol

RT: temperatura ambiente

TSA: p-ácido toluenosulfónico

DIPEA: diisopropiletilamina

DCM: Diclorometano

EtOAc: acetato de etilo

DMF: *N,N*-dimetilformamida

MsCl: cloruro de metanosulfonilo

TsOMe: metil 4-metilbenzenosulfonato

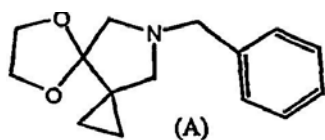
eq: equivalente,

g: gramo

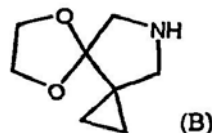
ml: mililitro

μL: microlitro

5



10-bencil-5,8-Dioxa-10-azadispiro[2.0.4.3] undecano



5,8-Dioxa-10-azadispiro[2.0.4.3] undecanoP

#### Ejemplo 1P

10-(2-hidroxietil)-5,8-Dioxa-10-azadispiro[2.0.4.3] undecanoP

- 10 10-bencil-5,8-Dioxa-10-azadispiro [2.0.4.3] undecano (A) (1.0 g, preparado de forma similar de conformidad con JMC 37, 3344) fue mezclado con Pd-C (10%, 600 mg) en EtOH (40 ml) e hidrogenado bajo H<sub>2</sub> a 50 psi por 5 horas. La reacción fue filtrada con Celita y evaporada para producir 5,8-Dioxa-10-azadispiro [2.0.4.3] undecano (B).

- 15 El compuesto (B) (100 mg) fue mezclado con 2-Bromoetanol (100 mg) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (120 mg) en Acetonitrilo. La reacción se calentó a reflujo durante la noche y se filtró, el filtrado fue evaporado y purificado en una columna de gel de sílice para dar el producto base. Masa: (M + 1), 200P

#### Ejemplo 2P

10-(3-hidroxipropil)-5,8-Dioxa-10-azadispiro [2.0.4.3] undecanoP

- 20 El compuesto (B) (100 mg) fue mezclado con 2-Bromopropanol (120 mg) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (120 mg) en Acetonitrilo. La reacción se calentó a reflujo durante la noche y se filtró, el filtrado fue evaporado y purificado en una columna de gel de sílice para dar el producto base. Masa: (M + 1), 214P

#### Ejemplo 3P

5-(2-hidroxietil)-5-azaspiro [2.4] heptano-7-unoP

- 25 El producto anterior del Ejemplo 1 (100 mg) fue mezclado con 1N HCL (4 ml) y acetona (20 ml). La reacción se calentó a reflujo durante la noche y se evaporó. La solución fue alcalinizada con 2N NaOH y extraída con EtOAc. La capa orgánica combinada fue lavada con H<sub>2</sub>O seguido de solución salina, secada por Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y evaporada. El residuo fue purificado por cromatografía en columna para dar el compuesto base. Masa: (M + 1), 156P

#### Ejemplo 4P

5-(3-hidroxipropil)-5-azaspiro [2.4]heptano-7-unoP

- 30 El compuesto base fue preparado de forma similar al Ejemplo 3, comenzando por el compuesto del Ejemplo 2. Masa: (M + 1), 170P

#### Ejemplo 5P

5-(2-hidroxietil)-5-azaspiro [2.4] heptano-7-olP

5-(3-hidroxietil)-5-azadispiro [2.4] heptano-7-uno (100 mg) fue disuelto en Metanol (8 ml) y agitado a RT. NaBH<sub>4</sub> (100 mg) fue añadido a la reacción y agitado a RT durante 30 minutos. La reacción fue evaporada y purificada por cromatografía en columna para dar el compuesto base. Masa: (M+1), 158P

#### Ejemplo 6P

5 5-azaspiro [2.4] heptano-7-olP

5-(3-hidroxipropil)-5-azadispiro [2.4] heptano-7-uno fue preparado de forma similar al Ejemplo 3, comenzando de 10-bencil-5,8-Dioxa-10-azadispiro [2.0.4.3] undecano (A). 5-bencil-5-azadispiro [2.4] heptano-7-uno (100 mg) fue disuelto en Metanol (8 ml) y agitado a RT. NaBH<sub>4</sub> (100 mg) fue añadido a la reacción y agitado a RT durante 30 minutos. La reacción fue evaporada y purificada por cromatografía en columna para producir 5-bencil-5-azadispiro [2.4] heptano-7-ol (85 mg) que fue mezclado con Pd-C (10%, 100 mg) en EtOH (15 ml) e hidrogenado bajo H<sub>2</sub> a 50 psi por 5 horas. La reacción fue filtrada con Celita y evaporada para producir el compuesto base como aceite. Masa: (M + 1), 115P

#### Ejemplo 7P

2-(5-azaspiro [2.4] heptano-5-yl)etanolP

15 5-bencil-5-azaspiro [2.4] heptano-7-uno (300 mg) fue mezclado con hidracina (600 mg) y NaOH (300 mg) en H<sub>2</sub>O (2 ml). La mezcla fue calentada a reflujo durante la noche y purificada por cromatografía en columna para dar 5-bencil-5-azaspiro [2.4] heptano que fue hidrogenado a 50 psi con Pd-C (10%, 80 mg) en EtOH (15 ml) durante la noche, seguido de filtración con Celita para dar 5-azaspiro [2.4] heptano. Este producto fue mezclado con 2-Bromoetanol y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en Acetonitrilo. La reacción fue calentada a reflujo durante la noche y se filtró, el filtrado fue evaporado y purificado en una columna de gel de sílice para dar el producto base. Masa: (M + 1), 142P

#### Ejemplo 8P

3-(5-azaspiro [2.4] heptano-5-yl)-1-propanolP

El compuesto base fue preparado de manera similar al Ejemplo 7, utilizando el 3-Bromopropanol. MASA (M + 1), 156P

#### Ejemplo 9P

5-bencil-7-metoxi-5-azaspiro [2.4] heptanoP

30 5-bencil-5-azaspiro [2.4] heptano-7-ol (200 mg) fue disuelto en DMF (4 ml) y enfriado a 0°C. NaH (120 mg) fue añadido a la reacción y agitado por 10 minutos. A la reacción se le añadió TsOMe (200 mg), la solución fue calentada a 80°C por dos horas. La reacción fue apagada con agua y extraída con EtOAc seguido de un lavado con agua, luego con solución salina y secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y evaporada para dar el producto base. Masa: (M + 1), 158P

#### Ejemplo 10P

7-metoxi-5-azaspiro [2.4] heptanoP

35 El compuesto base fue preparado de manera similar al Ejemplo 1, comenzando por el compuesto del Ejemplo 9. Masa (M + 1), 128P

#### Ejemplo 11P

10-bencil-5,8-Oxatiolano-10-azaspiro [2.0.4.3] undecanoP

40 5-Bencil-5-azaspiro [2.4] heptano-7-uno (100 mg) fue mezclado con 2-Mercaptoetanol (300 mg) y TSA (10 mg) en Tolueno. La reacción fue calentada a reflujo durante la noche con un adaptador Dean-Stark. La reacción fue lavada con solución NaHCO<sub>3</sub>, evaporada y purificada en una columna de gel de sílice para producir el producto base. Masa: (M + 1), 262P

#### Ejemplo 12P

5,8-Oxatiolano-10-azadispiro [2.0.4.3] undecanoP

45 10-bencil-5,8-Oxatiolano-10-azadispiro [2.0.4.3] undecano (100 mg) fue mezclado con Pd-C (80 mg, 10%) y HCOONH<sub>4</sub> (110 MG) en EtOH. La reacción fue calentada a reflujo por 1.5 horas y filtrada con Celita y evaporada. El residuo fue lavado a través de una capa de de gel de sílice para dar el producto base. Masa: (M + 1), 172P

#### Ejemplo 13P

5,9-Dioxa-11-azadispiro [2.0.4.3] dodecanoP

- 5-Bencil-5-azadispiro [2.4] heptano-7-uno (100 mg) fue mezclado con 1,3-propanediol (200 mg) y TSA (10 mg) en Tolueno. La reacción fue calentada a reflujo durante la noche con un adaptador Dean-Stark. La reacción fue lavada con solución NaHCO<sub>3</sub>, evaporada y purificada en una columna de gel de sílice para producir 11-bencil-5,9-Dioxa-11-azadispiro [2.0.4.3] dodecano que fue hidrogenada de manera similar al Ejemplo 1 para dar el producto base. Masa: (M + 1), 170P
- Ejemplo 14P**
- 5,9-Dioxa-7,7-dimetil-11-azadispiro [2.0.4.3] dodecanoP
- El compuesto fue preparado de manera similar al Ejemplo 13, comenzando del compuesto 2,2-Dimetil-1,3-propanediol. Masa: (M + 1), 198P
- Ejemplo 15P**
- 11-(3-hidroxietil)-5,9-Dioxa-11-azadispiro [2.0.4.3] dodecanoP
- 5,9-Dioxa-11-azadispiro [2.0.4.3] dodecano (100 mg) fue mezclado con 2-Bromoetanol (100 mg) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (120 mg) en Acetonitrilo. La reacción fue calentada a reflujo durante la noche y se filtró, el filtrado fue evaporado y purificado en una columna de gel de sílice para dar el producto base. Masa: (M + 1), 214P
- Ejemplo 16P**
- 11-(2-hidroxietil)-5,9-Dioxa-7,7-dimetil-11-azadispiro [2.0.4.3] dodecanoP
- 5,9-Dioxa-11-azadispiro [2.0.4.3] dodecano (100 mg) fue mezclado con 2-Bromoetanol (100 mg) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (120 mg) en Acetonitrilo. La reacción fue calentada a reflujo durante la noche y se filtró, el filtrado fue evaporado y purificado en una columna de gel de sílice para dar el producto base. Masa: (M + 1), 242P
- Ejemplo 17P**
- 10-(3-amino-5-trifluoro-fenil)-5,8-Dioxa-10-azadispiro [2.0.4.3] undecanoP
- 3-Bromo-5-trifluoroanilina (200 mg) fue mezclado con DIPEA (1.5 eq) en DCM (10 ml) a 0°C. A la reacción se le añadió bencilcloroformiato (1.1 eq) y agitado a RT por una hora. La reacción fue lavada con agua, solución salina y secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y evaporada. El residuo fue purificado por cromatografía en columna para dar el producto (190 mg) que fue mezclado con 5,8-Dioxa-10-azadispiro [2.04.3] undecano (75 mg), Pd(dbda)<sub>3</sub> 16 mg), X-Phos (28 mg) y t-BuONa (50 mg) en tolueno (15 ml). La reacción fue calentada a 60°C durante la noche y evaporada y purificada en columna de gel de sílice para dar 10-(3-CBZ-amino-5-trifluoro-fenil)-5,8-Dioxa-10-azadispiro [2.0.4.3] undecano (80 mg). Este producto fue mezclado con Pd-C (40 mg, 10%), y HCOONH<sub>4</sub> (160 mg) y MeOH (10 ml). La reacción fue calentada a reflujo por una hora y filtrada con Celita y evaporada. El residuo fue mezclado con agua y extraído con EtOAc, luego purificado en una columna de gel de sílice para dar el producto base. Masa: (M + 1), 315P
- Ejemplo 18P**
- 5-(3-amino-5-trifluoro-fenil)-5-azaspiro [2.4] heptano-7-unoP
- El compuesto base fue preparado de manera similar al Ejemplo 3, comenzando por el compuesto del Ejemplo 17 Masa: (M + 1), 271P
- Ejemplo 19P**
- 5-(3-amino-5-trifluoro-fenil)-5-azaspiro[2.4]heptano-7-olP
- El compuesto base fue preparado de manera similar al Ejemplo 5, comenzando por el compuesto del Ejemplo 18 Masa: (M + 1), 273P
- Ejemplo 20P**
- N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-[3-(5,8-Dioxa-10-azadispiro [2.0.4.3] undecano)propoxi]quinazolina-4-aminaP
- 2-Amino-4-metoxi-5-benciloxibenzamida (JMC, 20, 146) (5 g) fue mezclado con trietilortoformiato (15 ml) y calentado a reflujo durante la noche. La solución de la reacción fue enfriada y triturada con EtOAc (40 ml) luego filtrada para dar 7-metoxi-6-benciloxiquinazolona (3.2 g). Este producto fue mezclado con DIPEA (15 ml) y a la solución se le añadió lentamente POCl<sub>3</sub> (3 ml). La mezcla de la reacción fue calentada a reflujo por 30 minutos y enfriada, luego vertida en una mezcla agitada de hielo y CHCl<sub>3</sub>. La solución fue luego extraída tres veces con CHCl<sub>3</sub> y lavada con H<sub>2</sub>O seguido de solución salina, secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y evaporada para dar un sólido marrón claro como el cloruro del paso siguiente sin purificación posterior.P
- El cloruro (2 g) anterior fue mezclado con 3-cloro-4-fluoroanilina (1.3 g) en 2-propanol (30 ml) y la reacción fue calentada a reflujo por 2 horas y enfriada a RT. El precipitado fue filtrado y mezclado con TFA (4 ml) y calentado a reflujo por 1 hora. El solvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo fue lavado con EtOAc para formar N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-hidroxi-quinazolina-4-amina (1.3 g) que fue mezclado con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.1 g) y 3-

- 5 bromopropanol (850  $\mu$ L) en DMF (5 ml). La reacción fue calentada a 80°C durante la noche y vertida en agua y el precipitado fue filtrado para dar N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(2-hidroxietoxi)-quinazolina-4-amina (1 g). Este compuesto hidroxilado (350 mg) fue mezclado con DIPEA (350  $\mu$ L en DCM (10 ml) y enfriado a 0°C, a la mezcla le fue añadido MsCl (85  $\mu$ L) y agitado por dos horas. La reacción fue evaporada con gel de sílice (2 g) y purificada con una columna de gel de sílice, luego mezclada con 5,8-Dioxa-10-azadispiro [2.0.4.3] undecano (B) (120 mg) y DIPEA (120  $\mu$ L) en 2-propanol (10 ml). La reacción fue calentada a reflujo durante la noche y evaporada para luego ser purificada con una columna de gel de sílice para dar el producto base. Masa: (M + 1), 515P

**Ejemplo 21P**

N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-[2-(5,8-Dioxa-10-azadispiro [2.0.4.3] undecano)etoxi]quinazolina-4-aminaP

- 10 El compuesto base fue preparado de manera similar al Ejemplo 20, utilizando 2-bromoetanol en lugar de 3-bromopropanol. Masa: (M + 1), 501P

**Ejemplo 22P**

N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-[3-(5-azaspiro[2.4]heptano-7-uno)propoxi]quinazolina-4-aminaP

- 15 El compuesto base fue preparado de manera similar al Ejemplo 3, comenzando por el compuesto del ejemplo 20. Masa: (M + 1), 471P

**Ejemplo 23P**

N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-[2-(5-azaspiro [2.4] heptano-7-uno)etoxi]quinazolina-4-aminaP

- 20 El compuesto base fue preparado de manera similar al Ejemplo 3, comenzando por el compuesto del Ejemplo 21. Masa: (M + 1), 457P

**Ejemplo 24P**

N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-[3-(5-azaspiro [2.4] heptano-7-ol)propoxi]quinazolina-4-aminaP

- El compuesto base fue preparado de manera similar al Ejemplo 5, comenzando por el compuesto del ejemplo 22. Masa: (M + 1), 473P

**Ejemplo 25P**

- 25 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-[2-(5-azaspiro [2.4] heptano-7-ol)etoxi]quinazolina-4-aminaP

El compuesto base fue preparado de manera similar al Ejemplo 5, comenzando por el compuesto del ejemplo 23. Masa: (M + 1), 459P

**Ejemplo 26P**

N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-[3-(7-metoxi-5-azaspiro [2.4]heptano)propoxi]quinazolina-4-aminaP

- 30 El compuesto base fue preparado de manera similar al Ejemplo 9, comenzando por el compuesto del ejemplo 24. Masa: (M + 1), 487P

**Ejemplo 27P**

N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-[2-(7-metoxi-5-azaspiro [2.4] heptano)etoxi]quinazolina-4-aminaP

- 35 El compuesto base fue preparado de manera similar al Ejemplo 9, comenzando por el compuesto del ejemplo 25. Masa: (M + 1), 473P

**Ejemplo 28P**

N-(3-etinilfenil)-7-metoxi-6-[2-(5,8-Dioxa-10-azadispiro [2.0.4.3]undecano)etoxi]quinazolina-4-aminaP

- 40 Etilenglicol (30 ml) fue mezclado con piridina (8 ml) y enfriado a 0°C. A la mezcla le fue añadida cloruro de benzol (7.5 ml) y agitado por 4 horas. La reacción fue mezclada con EtOAc y acidificada con 2N HCl seguido de lavar con agua, luego con solución salina y secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y evaporada para el siguiente paso sin purificación posterior.P

- 45 El producto anterior (4.6 g) fue mezclado con DIPEA (6.1 ml) en DCM (30 ml) y enfriada a 0°C por 15 minutos. MsCl (2.3 ml) fue añadido en la solución y mezclado por 40 minutos, la reacción fue lavada con solución de NaHCO<sub>3</sub> seguida de lavado con agua, luego con solución salina y secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y evaporada para el siguiente paso sin purificación posterior. Etil 3-hidroxi-4-metoxibenzoato (3.4 g) fue mezclado con el producto mesilato anterior y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en DMF (20 ml), la reacción fue calentada a 80°C por dos horas. El solvente fue removido bajo presión reducida y extraído con EtOAc seguido de un lavado con agua, luego con solución salina y secado con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y evaporado para dar 3-(2-benzoiloxi)etoxi-4-metoxi-etil benzoato (4 g) para el paso siguiente sin purificación posterior.P



5 El benzoato anterior (2.5 g) fue disuelto en ácido acético (4 ml) y agitado a 0°C. A la reacción le fue añadida HNO<sub>3</sub> (60%, 8 ml) y agitada a 0°C por 15 minutos, luego agitada a RT por 30 minutos. La reacción fue vertida en agua con hielo y el precipitado fue filtrado para dar un sólido amarillo que fue mezclado con polvo de hierro (2 g) y NH<sub>4</sub>Cl (250 mg) en EtOH (30 ml). La reacción fue calentada a reflujo por 2 horas y filtrada con Celita y evaporada, luego extraída con EtOAc seguido de un lavado con agua, luego solución salina y secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y evaporada para dar etil 2-amino-4-metoxi-5-(2-benzoiloxi)etoxi benzoato (2g) para el paso siguiente sin purificación posterior. Este compuesto de benzoato (2 mg) fue mezclado con HCOONH<sub>4</sub> (1.5 g) en HCONH<sub>2</sub> (3 ml) y calentado a 170°C durante la noche. La reacción fue enfriada y vertida en agua (15 ml) y el sólido fue filtrado y secado a 120°C por 4 horas, luego fue mezclado con DIPEA (10 ml) y se le añadió lentamente a la solución POCl<sub>3</sub> (2 ml). La mezcla de la reacción fue calentada a reflujo por 30 minutos y enfriada, luego vertida en una mezcla agitada de hielo y CHCl<sub>3</sub>. La solución fue luego extraída tres veces con CHCl<sub>3</sub> y lavada con H<sub>2</sub>O seguido de solución salina, secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y evaporada para dar 6-2(benzoiloxi)etoxi-7-metoxi-4-cloro quinazolina para el siguiente paso sin purificación posterior.P

15 El cloruro (1 g) anterior fue mezclado con 3-etinilanilina (0.5 g) en 2-propanol (10 ml) y la reacción fue calentada a reflujo por 2 horas y enfriada a RT. El precipitado fue filtrado y mezclado con KOH (500 mg), H<sub>2</sub>O (1 ml) y MeOH (10 ml), luego agitada a RT durante la noche. La reacción fue evaporada y extraída con EtOAc seguido de lavado con agua, luego solución salina y secado con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y purificado con una columna de gel de sílice para dar N-(3-etinilfenil)-7-metoxi-6-(2-hidroxi)etoxi-quinazolina-4-amina (400 mg). Este compuesto (350 mg) fue mezclado con DIPEA (350 µl) en DCM (10 ml) y enfriado a 0°C, a la mezcla se le añadió MsCl (85µL) y agitado por dos horas. La reacción fue evaporada con gel de sílice (2 g) y purificada con una columna de gel de sílice, luego mezclada con 5,8-Dioxa-10-azadispiro [2.0.4.3] undecano (B) (120 mg) y DIPEA (120 µL) en 2-propanol (10 ml). La reacción fue calentada a reflujo durante la noche y evaporada para luego ser purificada con una columna de gel de sílice para dar el producto base. Masa: (M + 1), 473P

#### Ejemplo 29P

25 N-(3-etinilfenil)-7-metoxi-6-[2-(5-azaspiro [2.4] heptano-7-uno)etoxi]quinazolina-4-aminaP

El compuesto base fue preparado de manera similar al Ejemplo 3, comenzando por el compuesto del ejemplo 28 Masa: (M + 1), 429P

#### Ejemplo 30P

N-(3-etinilfenil)-7-metoxi-6-[2-(5-azaspiro [2.4] heptano-7-ol)etoxi]quinazolina-4-aminaP

30 El compuesto base fue preparado de manera similar al Ejemplo 5, comenzando por el compuesto del ejemplo 29 Masa: (M + 1), 431P

#### Ejemplo 31P

N-(3-trifluorometilfenil)-7-metoxi-6-[2-(5,8-Dioxa-10-azadispiro [2.0.4.3] undecano)etoxi]quinazolina-4-aminaP

35 El compuesto base fue preparado de manera similar al Ejemplo 21, utilizando 3-trifluorometilanilina en lugar de 3-cloro-4-fluoroanilina. Masa: (M + 1), 517P

#### Ejemplo 32P

N-(3-bromofenil)-7-metoxi-6-[2-(5,8-Dioxa-10-azadispiro [2.0.4.3] undecano)etoxi]quinazolina-4-aminaP

El compuesto base fue preparado de manera similar al Ejemplo 21, utilizando 3-bromoanilina en lugar de 3-cloro-4-fluoroanilina. Masa: (M + 1), 527P

#### Ejemplo 33P

N-(3,4-diclorofenil)-7-metoxi-6-[2-(5,8-Dioxa-10-azadispiro [2.0.4.3] undecano)etoxi]quinazolina-4-aminaP

El compuesto base fue preparado de manera similar al Ejemplo 21, utilizando 3,4-dicloroanilina en lugar de 3-cloro-4-fluoroanilina. Masa: (M + 1), 517P

#### Ejemplo 34P

45 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-[3-(5,8-Oxatiolona-10-azadispiro [2.0.4.3] undecano)propoxi]quinazolina-4-aminaP

El compuesto base fue preparado de manera similar al Ejemplo 11, comenzando por el compuesto del ejemplo 22. Masa: (M + 1), 515P

#### Ejemplo 35P

50 N-(2-fluoro-4-bromofenil)-6-metoxi-7-[3-(5,8-Dioxa-10-azadispiro [2.0.4.3] undecano)propoxi]quinazolina-4-aminaP

El compuesto base fue preparado de manera similar al Ejemplo 20, comenzando por el compuesto de 2-amino-5-metoxi-4-benciloxibenzamida (JMC, 20, 146) y utilizando 2-fluoro-4-bromoanilina. Masa: (M + 1), 559P

**Ejemplo 36P**

N-(2-fluoro-4-bromofenil)-6-metoxi-7-[2-(5,8-Dioxa-10-azadispiro [2.0.4.3] undecano)etoxi]quinazolina-4-aminaP

- 5 El compuesto base fue preparado de manera similar al Ejemplo 35, y utilizando 2-bromoetanol. Masa: (M + 1), 545P

**Ejemplo 37P**

N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-[2-(5,8-Oxatiolona-10-azadispiro [2.0.4.3] undecano)etoxi]quinazolina-4-aminaP

El compuesto base fue preparado de manera similar al Ejemplo 34, comenzando por el compuesto del Ejemplo 23. Masa: (M + 1), 517P

- 10 **Ejemplo 38P**

N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-[2-(5,9-Oxatiolona-10-azadispiro [2.0.4.3] dodecano)etoxi]quinazolina-4-aminaP

El compuesto base fue preparado de manera similar al Ejemplo 13, comenzando por el compuesto del Ejemplo 23. Masa: (M + 1), 515P

**Ejemplo 39P**

- 15 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-[2-(5,9-Dioxa-7,7-dimetil-11-azadispiro [2.0.4.3] dodecano)etoxi] quinazolina-4-aminaP

El compuesto base fue preparado de manera similar al Ejemplo 14, comenzando por el compuesto del Ejemplo 23. Masa: (M + 1), 543P

**Ejemplo 40P**

- 20 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-[3-(5,9-Dioxa-7,7-dimetil-11-azadispiro [2.0.4.3] dodecano)propoxi] quinazolina-4-aminaP

El compuesto base fue preparado de manera similar al Ejemplo 13, comenzando por el compuesto del Ejemplo 22. Masa: (M + 1), 529P

**Ejemplo 41P**

- 25 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-[3-(5,9-Dioxa-7,7-dimetil-11-azadispiro [2.0.4.3] dodecano)propoxi] quinazolina-4-aminaP

El compuesto base fue preparado de manera similar al Ejemplo 13, comenzando por el compuesto del Ejemplo 22. Masa: (M + 1), 529P

**Ejemplo 42P**

- 30 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-[3-(5-azaspiro [2.4] heptano)propoxi] quinazolina-4-aminaP

El compuesto base fue preparado de manera similar al Ejemplo 20, utilizando el compuesto 5-azaspiro [2.4] heptano en lugar de 5,8-Dioxa-10-azadispiro [2.0.4.3] undecano (B). Masa: (M + 1), 457P

**Ejemplo 43P**

N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-[2-(5-azaspiro [2.4] heptano)etoxi]quinazolina-4-aminaP

- 35 El compuesto base fue preparado de manera similar al Ejemplo 21, utilizando 5-azaspiro [2.4] heptano en lugar de 5,8-Dioxa-10-azadispiro [2.0.4.3] undecano (B). Masa: (M + 1), 443P

**Ejemplo 44P**

5-bencil-7-metileno-5-azaspiro [2.4] heptanoP

- 40 5-bencil-5-azaspiro [2.4] heptano-7-uno (300 mg) fue disuelto en anhídrido tetrahidrofurano (10 ml) y reactivo Nysted (1.5 eq, 20% solución) fue añadido a la reacción. La reacción fue agitada a RT por dos días y apagada con solución NH<sub>4</sub>Cl y extraída con EtOAc seguido de lavado con agua, luego con solución salina y secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y purificada con una columna de gel de sílice para producir el compuesto base. Masa: (M + 1), 200P

**Ejemplo 45P**

7-metileno-5-azaspiro [2.4] heptanoP

El compuesto base fue preparado de forma similar al Ejemplo 12, comenzando por el compuesto de 5-bencil-7-metileno-5-azaspiro [2.4] heptano. Masa: (M + 1), 110P

Ejemplo de formación de Sales:P

5 El compuesto del ejemplo 20 (100 mg) fue disuelto en EtOAc (1 ml) y la solución añadida fue 2N HCl/Solución de Éter (0.5 ml). La solución fue evaporada para dar un sólido blanquecino como lo es su sal de HCl.P

Las otras sales farmacéuticamente aceptables, como las de ácido hidrobromico, sulfúrico, nítrico, fosfórico; o sales ácidas como la succínica, málica, acética, fumárica, cítrica, tartárica, benzoica, p-toluenosulfónica, metanosulfónica, pueden ser preparadas de manera similar.P

Ejemplo de Formulación:P

10 Los siguientes son ejemplos de formulaciones y estos son puramente ilustrativos y de ninguna forma deben ser interpretados como limitantes.P

**Ejemplo 1 Formulación:**

Cada cápsula contiene:

	Compuesto del Ejemplo 20	100.0 mg
15	Almidón de maíz	23.0 mg
	Calcio carboximetil celulosa	22.5 mg
	Hidroxipropilmetil celulosa	3.0 mg
	Estereato de Magnesio	<u>1.5 mg</u>
		150.0 mgP

20 **Ejemplo 2 Formulación:**

Una solución contiene:

	Compuesto del Ejemplo 20	1 a 10 g
	Ácido acético o hidróxido de sodio	0.5 a 1 g
	Etil p-hidroxibenzoato	0.1 g
25	Agua purificada	<u>88.9 a 98.4 g</u>
		100.0 gP

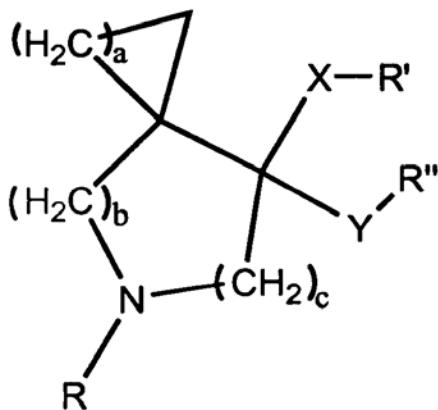
**Ejemplo 3 Formulación:**

El polvo para mezclar con alimento contiene:

	Compuesto del Ejemplo 20	1 a 10 g
30	Almidón de maíz	98.5 a 89.5 g
	Ácido silícico anhídrido ligero	<u>0.5 g</u>
		100.0 g

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto espiro de Fórmula IP



Fórmula I

En queP

5 a es 1;

b y c son cada uno independientemente 1;P

a) Cuando X e Y son seleccionados de:P

(i) X se combina con Y para ser un oxígeno o metileno,

(ii) X es hidrogeno, Y es hidrógeno,

10 (iii) X es hidrógeno, Y es hidroxí o su isómero óptico; P

R' y R'' no se presentan;

Siendo estos grupos seleccionados de cetona, metileno, hidroxí o su isómero óptico;P

b) Cuando X e Y son elegidos de:P

(iv) X es hidrógeno, Y es O, S o su posición de isómero óptico,

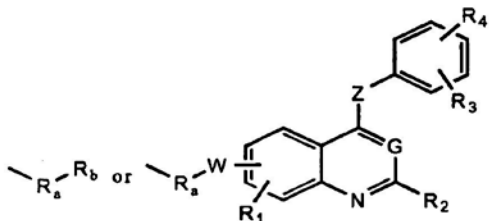
15 (v) X e Y son ambos O ó S,

(vi) X es O e Y es S; P

R' y R'' son cada uno independientemente seleccionados de alquilo inferior de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxí, hidroxialquilo inferior; o R', R'', X, Y y el carbono espiro se combinan para formar un anillo de 5 a 7 átomos que puede ser sustituido o no independientemente por hasta tres sustituyentes seleccionados de alquilo inferior, arilo o heterocíclico;

20

R es seleccionado de:



Ra es alquilenilo inferior,

Rb es halógeno o hidroxí;

25 W es elegido de O, S, -NRc ó -CHRc;

G es elegido de N, -C-CN ó -CR<sub>c</sub>;

Z es elegido de O, S, -NR<sub>d</sub> ó -CHR<sub>d</sub>;

R<sub>c</sub> es elegido de H, alquilo inferior;

R<sub>d</sub> es elegido de H, alquilo inferior, amino o alquilamino;

5 R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente elegidos de H, halógeno, alquilo inferior de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxialcoxi inferior, alquenilo inferior, o alquinilo inferior;

R<sub>2</sub> es seleccionado de H, halógeno, alquilo inferior de halógeno o alquilo inferior;

O una sal de lo mismo farmacéuticamente aceptable.P

2. Un compuesto de Fórmula I de conformidad con la reclamación 1, en que

10 a es 1;

b y c son cada uno independientemente 1;P

a) Cuando X e Y son seleccionados de:P

(i) X se combina con Y para ser un oxígeno o metileno,

(ii) X es hidrogeno, Y es hidrógeno,

15 (iii) X es hidrógeno, Y es hidroxí o su isómero óptico;

R' y R'' no se presentan;

Siendo estos grupos seleccionados de cetona, metileno, hidroxí o su isómero óptico;P

b) Cuando X e Y son seleccionados de:P

(iv) X es hidrógeno, Y es O, S o su posición de isómero óptico,

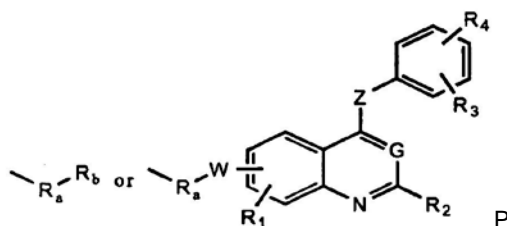
20 (v) X e Y son ambos O ó S,

(vi) X es O e Y es S; P

R' y R'' son cada uno independientemente seleccionados de alquilo inferior de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxí, hidroxialquilo inferior; o R', R'', X, Y y el carbono espiro se combinan para formar un anillo de 5 a 7 átomos que puede ser sustituido o no independientemente por hasta tres sustituyentes seleccionados de alquilo inferior, arilo o heterocíclico;

25

R es seleccionado de:P



R<sub>a</sub> es alquilenilo inferior,

R<sub>b</sub> es halógeno ó hidroxí;

30 W es O;

G es N;

Z es seleccionado de O, S, -NR<sub>d</sub> ó -CHR<sub>d</sub>;

R<sub>d</sub> es elegido de H, alquilo inferior, amino o alquilamino;

35 R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente elegidos de H, halógeno, alquilo inferior de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxialcoxi inferior, alquenilo inferior, o alquinilo inferior;

R<sub>2</sub> es seleccionado de H, halógeno, alquilo inferior de halógeno o alquilo inferior;  
 O una sal de lo mismo farmacéuticamente aceptable.P

3. Un compuesto de Fórmula I de conformidad con la reclamación 1, en que  
 a es 1;

5 b y c son cada uno independientemente 1;

a) Cuando X e Y son seleccionados de:P

(i) X se combina con Y para ser un oxígeno o metileno,

(ii) X es hidrogeno, Y es hidrógeno,

(iii) X es hidrógeno, Y es hidroxil o su isómero óptico;

10 R' y R'' no se presentan;P

Siendo estos grupos seleccionados de cetona, metileno, hidroxil o su isómero óptico;

b) Cuando X e Y son seleccionados de:P

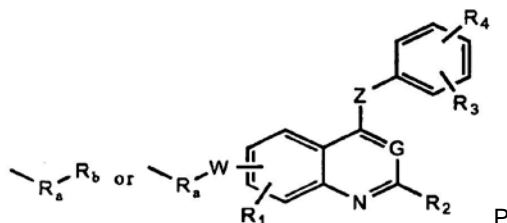
(iv) X es hidrógeno, Y es O, S o su posición de isómero óptico,

(v) X e Y son ambos O ó S,

15 (vi) X es O e Y es S;

R' y R'' son cada uno independientemente seleccionados de alquilo inferior de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxil, hidroxialquilo inferior; o R', R'', X, Y y el carbono espiro se combinan para formar un anillo de 5 a 7 átomos que puede ser sustituido o no independientemente por hasta tres sustituyentes seleccionados de alquilo inferior, arilo o heterocíclico;P

20 R es seleccionado de:



R<sub>a</sub> es un alquilenilo inferior,

R<sub>b</sub> es halógeno ó hidroxil;

W es O;

25 G es N;

Z es -NR<sub>d</sub>;

R<sub>d</sub> es H;

R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente elegidos de H, halógeno, alquilo inferior de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxiinferior, alquilenilo inferior, o alquilenilo inferior;

30 R<sub>2</sub> es seleccionado de H, halógeno, alquilo inferior de halógeno o alquilo inferior;

O una sal de lo mismo farmacéuticamente aceptable.P

4. Un compuesto de Fórmula I de conformidad con la reclamación 1, en que  
 a es 1;

b y c son cada uno independientemente 1;P

a) Cuando X e Y son seleccionados de:

(i) X se combina con Y para ser un oxígeno o metileno,

(ii) X es hidrógeno, Y es hidrógeno,

5 (iii) X es hidrógeno, Y es hidroxilo o su isómero óptico;

R' y R'' no se presentan;

Siendo estos grupos seleccionados de cetona, metileno, hidroxilo o su isómero óptico;

b) Cuando X e Y son seleccionados de:P

(iv) X es hidrógeno, Y es O, S o su posición de isómero óptico,

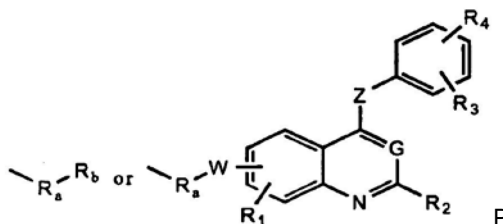
10 (v) X e Y son ambos O ó S,

(vi) X es O e Y es S;

R' y R'' son cada uno independientemente seleccionados de alquilo inferior de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, hidroxialquilo inferior; o R', R'', X, Y y el carbono espiro se combinan para formar un anillo de 5 a 7 átomos el cual es seleccionado de cetal cíclico, tiocetal, tioxolona los cuales pueden ser sustituidos o no con alquilo inferior, arilo o heterocíclico;P

15

R es seleccionado de:



R<sub>a</sub> es alquilenilo inferior,

R<sub>b</sub> es halógeno ó hidroxilo;

20 W es O;

G es N;

Z es -NR<sub>d</sub>;

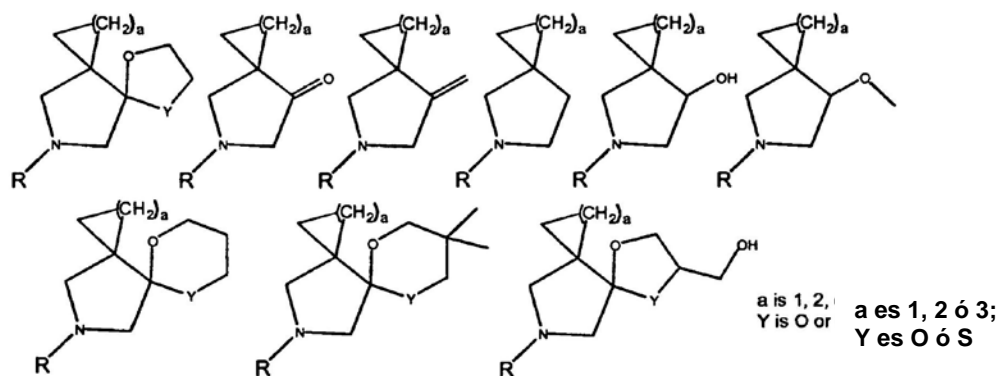
R<sub>d</sub> es H;

R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente halógeno, alquilo inferior ó alcoxi inferior,

25 R<sub>2</sub> es H ó flúor;

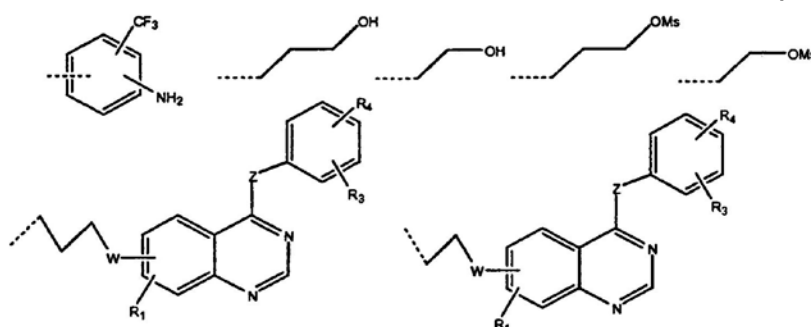
O una sal de lo mismo farmacéuticamente aceptable.P

5. Un compuesto de Fórmula I de conformidad con la reclamación 1 seleccionada de:



R is R seleccionado de:

-----: S -----: Sustitución de posición



P

W es O,

Z es NH u O,

R<sub>1</sub> es -Ome

5 R<sub>3</sub> ES 2-F, 4-F ó 2,4-Di-Fluoro,

R<sub>4</sub> ES 3-Cl ó 4-Br.

O una sal de lo mismo farmacéuticamente aceptable.P

6. Un compuesto de Fórmula I de conformidad con la reclamación 1 seleccionada de:P

- 10- (2-hidroxietil)-5,8-Dioxa-10-azadispiro [2.0.4.3] undecano
- 10 10- (3-hidroxipropil)-5,8-Dioxa-10-azadispiro [2.0.4.3] undecano
- 5- (2- hidroxietil)-5-azaspiro [2.4] heptano-7-uno
- 5- (3-hidroxipropil)-5-azaspiro [2.4] heptano-7-uno
- 5- (2- hidroxietil)-5-azaspiro [2.4] heptano-7-ol
- 11- (2-hidroxietil)-5,9-Dioxa-11-azadispiro [2.0.4.3] dodecano
- 15 11- (2-hidroxietil)-5,9-Dioxa-7,7-dimetil-11-azadispiro [2.0.4.3] dodecano
- 10- (3-amino-5-trifluoro-fenil)-5,8-Dioxa-10-azadispiro [2.0.4.3] undecano
- 5- (3-amino-5-trifluoro-fenil)-5-azaspiro [2.4] heptano-7-uno
- 5- (3-amino-5-trifluoro-fenil)-5-azaspiro [2.4] heptano-7-ol
- 5-bencil-7-metileno-5-azaspiro [2.4] heptano
- 20 7-metileno-5-azaspiro [2.4] heptano
- N- (3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6- [3- (5, 8-Dioxa-10-azadispiro [2.0.4.3] undecano) propoxi] quinazolina-4-amina
- N- (3 -cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6- [2- (5, 8-Dioxa-10-azadispiro [2.0.4.3] undecano) etoxi]quinazolina-4-amina



- N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-[3-(5-azaspiro [2.4] heptano-7-one)propoxi] quinazolina-4-amina  
 N-(3 -cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-[2-(5-azaspiro [2.4] heptano-7-one)etoxi]quinazolina-4-amina  
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-[3-(5-azaspiro [2.4] heptano-7-ol)propoxi]quinazolina-4-amina  
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-[2-(5-azaspiro [2.4] heptano-7-ol)etoxi]quinazolina-4-amina  
 5 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-[3-(7-metoxi-5-azaspiro [2.4] heptano)propoxi] quinazolina-4-amina  
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-[2-(7-metoxi-5-azaspiro [2.4]heptano)etoxi] quinazolina-4-amina  
 N-(3-etinilfenil)-7-metoxi-6-[2-(5,8-Dioxa-10-azadispiro [2.0.4.3] undecano)etoxi]quinazolina-4-amina  
 N-(3-etinilfenil)-7-metoxi-6-[2-(5-azaspiro[2.4]heptano-7-one)etoxi]quinazolina-4-amina  
 10 N-(3-etinilfenil)-7-metoxi-6-[2-(5-azaspiro[2.4]heptano-7-ol)etoxi]quinazolina-4-amina  
 N-(3-trifluorometilfenil)-7-metoxi-6-[2-(5,8-Dioxa-10-azadispiro[2.0.4.3]undecano) etoxi]quinazolina-4-amina  
 N-(3-bromofenil)-7-metoxi-6-[2-(5,8-Dioxa- 10-azadispiro [2.0.4.3]undecano)etoxi] quinazolina-4-amina  
 N-(3 ,4-diclorofenil)-7-metoxi-6-[2-(5,8-Dioxa-10-azadispiro [2.0.4.3]undecano)etoxi] quinazolina-4-amina  
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-[3-(5,8-Oxatiolona-10-azadispiro [2.0.4.3] undecano)propoxi]quinazolina-4-amina  
 15 N-(2-fluoro-4-bromofenil)-6-metoxi-7-[3 -(5,8-Dioxa- 1 0-azadispiro [2.0.4.3] undecano) propoxi] quinazolina-4-amina  
 N-(2-fluoro-4-bromofenil)-6-metoxi-7-[2-(5,8-Dioxa- 1 0-azadispiro [2.0.4.3] undecano) etoxi]quinazolina-4-amina  
 20 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-[2-(5, 8-Oxatiolona-10-azadispiro [2.0.4.3] undecano)etoxi]quinazolina-4-amina  
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-[2-(5,9-Dioxa-1 1 -azadispiro [2.0.4.3]dodecano) etoxi]quinazolina-4-amina  
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-[2-(5,9-Dioxa-7,7-dimetil-11-azadispiro [2.0.4.3] dodecano)etoxi]quinazolina-4-amina  
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-[3-(5,9-Dioxa-1 1 -azadispiro[2.0.4.3]dodecano) propoxi]quinazolina-4-amina  
 25 N-(3 -cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-[3-(5,9-Dioxa-7,7-dimetil-1 1 -azadispiro[2.0.4.3] dodecano)propoxi]quinazolina-4-amina  
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-[3-(5-azaspiro[2.4]heptano)propoxi]quinazolina-4-amina N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-[2-(5-azaspiro[2.4]heptano)etoxi]quinazolina-4-aminaP  
 o una sal de lo mismo farmacéuticamente aceptableP  
 30 7. Un compuesto espiro que es:P  
 5-azaspiro[2.4]heptano-7-ol  
 2-(5-azaspiro[2.4]heptano-5-yl)etanol  
 3-(5-azaspiro[2.4]heptano-5-yl)propanol-ol  
 5-bencil-7-metoxi-5-azaspiro[2.4]heptano  
 35 7-metoxi-5-azaspiro(2.4)heptano  
 10-bencil-5,8 -Oxatiolona- 1 0-azadispiro[2.0.4.3 ]undecano  
 5,8-Oxatiolona-10-azadispiro[2.0.4.3]undecano  
 5,9-Dioxa-1 1-azadispiro[2.0.4.3]dodecano  
 5,9-Dioxa-7,7-dimetil- 11-azadispiro[2.0.4.3]dodecano P  
 40 o un sal de lo mismo farmacéuticamente aceptableP

8. Una composición farmacéutica la cual comprende como principio activo un compuesto de los definidos en cualquiera de las reclamaciones 1 a la 7 o una sal del compuesto farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o solvato del compuesto y un portador farmacéuticamente aceptable.P
9. Un compuesto espiro como es reclamado en cualquiera de las reclamaciones del 1 al 7 para uso en terapia.P
- 5 10. Un compuesto espiro como es reclamado en cualquiera de las reclamaciones del 1 al 7 para uso en el tratamiento de enfermedades neoplásicas, proliferativas o inflamatorias, o un trastorno por trasplante, especialmente aquellos causados por exceso o las tirosina quinasa inapropiadas.P
- 10 11. Uso de un compuesto espiro como es reclamado en cualquiera de las reclamaciones del 1 al 7 en la fabricación de fármacos para uso en el tratamiento de enfermedades neoplásicas, proliferativas o inflamatorias, o un trastorno por trasplante, especialmente aquellos causados por exceso o tirosina quinasa inapropiada.P