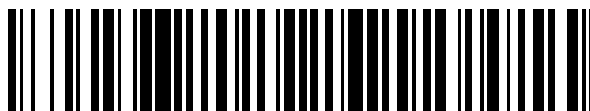


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 550 006**

51 Int. Cl.:

C07D 221/00 (2006.01)

C07D 223/02 (2006.01)

C07D 223/04 (2006.01)

C07D 231/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.05.2005 E 05745656 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.07.2015 EP 1756063**

54 Título: **Compuestos de amido y su uso como productos farmacéuticos**

30 Prioridad:

07.05.2004 US 569273 P

17.08.2004 US 602051 P

19.08.2004 US 602791 P

22.12.2004 US 638803 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

03.11.2015

73 Titular/es:

INCYTE CORPORATION (100.0%)

1801 Augustine Cut-Off

Wilmington, DE 19803, US

72 Inventor/es:

YAO, WENQING;

ZHUO, JINCONG;

XU, MEIZHONG;

ZHANG, COLIN;

METCALF, BRIAN;

HE, CHUNHONG y

QIAN, DING-QUAN

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 550 006 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).

Compuestos de amido y su uso como productos farmacéuticos**Descripción****5 CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a moduladores de 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β HSD1) y/o receptor mineralocorticoide (MR), composiciones de los mismos y los compuestos para su uso en terapia.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los glucocorticoides son hormonas esteroideas que regulan el metabolismo, función y distribución de grasas. En los vertebrados, los glucocorticoides también tienen efectos fisiológicos intensos y variados sobre el desarrollo, neurobiología, inflamación, tensión arterial, metabolismo y muerte celular programada. En seres humanos, el glucocorticoide endógenamente producido primario es el cortisol. El cortisol se sintetiza en la zona fasciculada de la corteza suprarrenal bajo el control de un circuito de retroalimentación neuroendocrino a corto plazo llamado el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA). La producción suprarrenal de cortisol avanza bajo el control de la hormona adrenocorticotrófica (ACTH), un factor producido y secretado por la pituitaria anterior. La producción de ACTH en la pituitaria anterior está ella misma altamente regulada, accionada por la hormona liberadora de corticotropina (CRH) producida por el núcleo paraventricular del hipotálamo. El eje HPA mantiene las concentraciones de cortisol circulantes dentro de límites restringidos, con conducción directa al máximo diurno o durante periodos de estrés, y se atenúa rápidamente por un bucle de retroalimentación negativo resultante de la capacidad del cortisol para suprimir la producción de ACTH en la pituitaria anterior y la producción de CRH en el hipotálamo.

La aldosterona es otra hormona producida por la corteza suprarrenal; la aldosterona regula la homeostasis del sodio y el potasio. Hace cincuenta años, se informó de una función para el exceso de aldosterona en enfermedad humana en una descripción del síndrome de aldosteronismo primario (Conn, (1955), J. Lab. Clin. Med. 45: 6-17). Ahora es evidente que niveles elevados de aldosterona están asociados a efectos perjudiciales sobre el corazón y los riñones, y son un factor contribuyente importante a la morbilidad y mortalidad en tanto insuficiencia cardíaca como hipertensión.

Dos miembros de la superfamilia de receptores de la hormona nuclear, el receptor de glucocorticoides (GR) y el receptor mineralocorticoide (MR), median en la función del cortisol *in vivo*, mientras que el receptor intracelular primario para la aldosterona es el MR. Estos receptores también se denominan 'factores de transcripción dependientes de ligando' debido a que su funcionalidad depende del receptor que se une a su ligando (por ejemplo, cortisol); tras la unión al ligando, estos receptores modulan directamente la transcripción mediante los dominios de dedo de cinc que se unen al ADN y dominios de activación transcripcional.

Tradicionalmente, los principales determinantes de la acción de los glucocorticoides se atribuyeron a tres factores primarios: 1) niveles circulantes de glucocorticoide (conducido principalmente por el eje HPA), 2) unión a proteína de glucocorticoides en circulación, y 3) densidad de receptores intracelulares dentro de tejidos diana. Recientemente, se identificó un cuarto determinante de la función de los glucocorticoides: el metabolismo pre-receptor específico de tejido por enzimas activadoras e inactivadoras de glucocorticoide. Estas enzimas 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa (11- β -HSD) actúan de enzimas de control pre-receptor modulando la activación de GR y MR por la regulación de hormonas glucocorticoides. Hasta la fecha, se han clonado y caracterizado dos isozimas distintas de 11-beta-HSD: 11 β HSD1 (también conocida como 11-beta-HSD tipo 1, 11betaHSD1, HSD11B1; HDL y HSD11L) y 11 β HSD2, 11 β HSD1 y 11 β HSD2 catalizan la interconversión de cortisol hormonalmente activo (corticosterona en roedores) y cortisona inactiva (11-deshidrocorticosterona en roedores). La 11 β HSD1 está ampliamente distribuida en tejidos de rata y humanos; se ha detectado la expresión de la enzima y ARNm correspondiente en pulmón, testículo, y más abundantemente en hígado y tejido adiposo. La 11 β HSD1 cataliza tanto la 11-beta-deshidrogenación como la reacción de 11-oxorreducción inversa, aunque la 11 β HSD1 actúa predominantemente como oxorreductasa dependiente de NADPH en células y tejidos intactos, catalizando la activación del cortisol a partir de cortisona inerte (Low et al. (1994) J. Mol. Endocrin. 13: 167-174) y se ha informado que regula el acceso de glucocorticoides al GR. En cambio, la expresión de 11 β HSD2 se encuentra principalmente en tejidos diana mineralocorticoides tales como riñón, placenta, colon y glándula salival, actúa de deshidrogenasa dependiente de NAD que cataliza la inactivación de cortisol en cortisona (Albiston et al. (1994) Mol. Cell. Endocrin. 105: R11-R17), y se ha encontrado que protege el MR del exceso de glucocorticoides, tales como altos niveles de cortisol activo para receptor (Blum, et al., (2003) Prog. Nucl. Acid Res. Mol. Biol. 75:173-216).

In vitro, el MR se une a cortisol y aldosterona con afinidad igual. La especificidad por tejido de la actividad de aldosterona, sin embargo, se confiere por la expresión de 11 β HSD2 (Funder et al. (1988), Science 242: 583-585). La inactivación de cortisol a cortisona por 11 β HSD2 en el sitio del MR permite que la aldosterona se una a este receptor *in vivo*. La unión de aldosterona al MR produce la disociación del MR activado por ligando de un complejo de multiproteína que contiene proteínas chaperonas, translocalización del MR en el núcleo, y su unión a elementos de respuesta a hormona en regiones reguladoras de promotores diana génicos. Dentro de la nefrona distal del riñón, la inducción de suero y la expresión de cinasa-1 inducible por glucocorticoide (sgk-1) conduce a la absorción de iones

Na⁺ y agua a través del canal de sodio epitelial, además de a la eliminación de potasio con posterior expansión del volumen e hipertensión (Bhargava et al., (2001), Endo 142: 1587-1594).

En seres humanos, las elevadas concentraciones de aldosterona están asociadas a disfunción endotelial, infarto de miocardio, atrofia ventricular izquierda y muerte. En intentos por modular estos efectos de enfermedad se han adoptado múltiples estrategias de intervención para controlar la actividad en exceso de la aldosterona y atenuar la hipertensión resultante y sus consecuencias cardiovasculares asociadas. La inhibición de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y el bloqueo del receptor de angiotensina tipo 1 (AT1R) son dos estrategias que afectan directamente el sistema de renina-angiotensina-aldosterona (RAAS). Sin embargo, aunque la inhibición de ACE y el antagonismo de AT1R reducen inicialmente las concentraciones de aldosterona, concentraciones circulantes de esta hormona vuelven a niveles del nivel inicial con terapia crónica (conocido como 'escape de aldosterona'). Y, lo que es más importante, la co-administración del antagonista de MR espironolactona o eplerenona bloquea directamente los efectos perjudiciales de este mecanismo de escape y reduce espectacularmente la mortalidad de pacientes (Pitt et al., New England J. Med. (1999), 341: 709-719; Pitt et al., New England J. Med. (2003), 348: 1309-1321). Por tanto, el antagonismo de MR puede ser una estrategia de tratamiento importante para muchos pacientes con hipertensión y enfermedad cardiovascular, particularmente aquellos pacientes hipertensores en riesgo de daño al órgano diana.

Mutaciones en cualquiera de los genes que codifican las enzimas 11-beta-HSD están asociadas a patología humana. Por ejemplo, 11βHSD2 se expresa en tejidos sensibles a aldosterona tales como la nefrona distal, glándula salival y mucosa colónica en la que su actividad de cortisol deshidrogenasa sirve para proteger el MR intrínsecamente no selectivo de la ocupación ilícita por cortisol (Edwards et al. (1988) Lancet 2: 986-989). Individuos con mutaciones en 11βHSD2 son deficientes en esta actividad de inactivación del cortisol y, como resultado, presentan un síndrome de evidente exceso de mineralocorticoides (también denominado 'SAME') caracterizado por hipertensión, hipopotasemia y retención de sodio (Wilson et al. (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. 95: 10200-10205). Asimismo, las mutaciones en 11βHSD1, un regulador primario de la biodisponibilidad de glucocorticoides específicos de tejido, y en las que el gen que codifica una enzima generadora de NADPH co-localizada, hexosa 6-fosfato deshidrogenasa (H6PD), pueden producir deficiencia en cortisona reductasa (CRD), en las que la activación de cortisona a cortisol no se produce, produciendo exceso de andrógenos mediado por adrenocorticotropina. Los pacientes con CRD secretan prácticamente todos los glucocorticoides como metabolitos de cortisona (tetrahidrocortisona) con metabolitos de cortisol bajos o ausentes (tetrahidrocortisoles). Cuando se exponen a cortisona oral, los pacientes con CRD presentan anormalmente bajas concentraciones de cortisol en plasma. Estos individuos presentan exceso de andrógenos mediado por ACTH (hirsutismo, irregularidad menstrual, hiperandrogenismo), un fenotipo que se parece a síndrome del ovario poliquístico (PCOS) (Draper et al. (2003) Nat. Genet. 34: 434-439).

La importancia del eje HPA en controlar las fluctuaciones de glucocorticoides es evidente a partir del hecho de que la alteración de la homeostasis en el eje HPA por cualquier exceso o secreción o acción deficiente produce síndrome de Cushing o enfermedad de Addison, respectivamente (Miller, y Chrousos (2001) Endocrinology and Metabolism, eds. Felig y Frohman (McGraw-Hill, New York), 4th Ed.: 387-524). Los pacientes con síndrome de Cushing (una enfermedad rara caracterizada por el exceso sistémico de glucocorticoides que se origina a partir de tumores suprarrenales o hipofisarios) o que reciben terapia de glucocorticoides desarrollan obesidad por grasa visceral reversible. De forma interesante, el fenotipo de los pacientes con síndrome de Cushing se parece mucho al del síndrome metabólico de Reaven (también conocido como síndrome X o síndrome de resistencia a la insulina), cuyos síntomas incluyen obesidad visceral, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hipertensión, diabetes de tipo 2 e hiperlipidemia (Reaven (1993) Ann. Rev. Med. 44: 121-131). Sin embargo, la función de los glucocorticoides en formas prevalentes de obesidad humana ha seguido siendo desconocida debido a que las concentraciones de glucocorticoides circulantes no son elevadas en la mayoría de los pacientes con síndrome metabólico. En realidad, la acción de los glucocorticoides sobre el tejido diana depende no solo de los niveles circulantes, sino también de la concentración intracelular, se ha demostrado acción localmente potenciada de glucocorticoides en tejido adiposo y músculo esquelético en síndrome metabólico. Se ha acumulado evidencia de que la actividad enzimática de 11βHSD1, que regenera glucocorticoides activos de formas inactivas y desempeña una función central en regular la concentración de glucocorticoide intracelular, es comúnmente elevada en depósitos de grasa de individuos obesos. Esto sugiere una función para la reactivación local de glucocorticoides en obesidad y síndrome metabólico.

Dada la capacidad de 11βHSD1 para regenerar cortisol a partir de la cortisona circulante inerte, se ha prestado considerable atención a su función en la amplificación de la función de los glucocorticoides. 11βHSD1 se expresa en muchos tejidos ricos en GR clave, que incluyen tejidos de importancia metabólica considerable tales como hígado, tejido adiposo y músculo esquelético, y, como tal, se ha postulado que ayuda en la potenciación específica de tejido del antagonismo mediado por glucocorticoides de la función de la insulina. Considerando a) la similitud fenotípica entre el exceso de glucocorticoides (síndrome de Cushing) y el síndrome metabólico con glucocorticoides circulantes normales en el último, además de b) la capacidad de 11βHSD1 para generar cortisol activo a partir de cortisona inactiva en un modo específico de tejido, se ha sugerido que la obesidad central y las complicaciones metabólicas asociadas en el síndrome X resultan de la elevada actividad de 11βHSD1 dentro del tejido adiposo, produciendo 'enfermedad de Cushing del omento' (Bujalska et al. (1997) Lancet 349: 1210-1213). De hecho, se ha mostrado que 11βHSD1 se regula por incremento en tejido adiposo de roedores y seres humanos obesos (Livingstone et al. (2000) Endocrinology 131: 560-563; Rask et al. (2001) J. Clin. Endocrinol. Metab. 86: 1418-1421; Lindsay et al. (2003) J.

Clin. Endocrinol. Metab. 88: 2738-2744; Wake et al. (2003) J. Clin. Endocrinol. Metab. 88: 3983-3988).

Soporte adicional para esta idea ha procedido de estudios en modelos de ratón transgénico. La expresión en exceso específica de tejido adiposo de 11 β HSD1 bajo el control del promotor aP2 en ratón produce un fenotipo sorprendentemente reminiscente del síndrome metabólico humano (Masuzaki et al. (2001) Science 294: 2166-2170; Masuzaki et al. (2003) J. Clinical Invest. 112: 83-90). Y, lo que es más importante, este fenotipo se produce sin un aumento en la corticosterona circulante total, sino que se conduce por una producción local de la corticosterona dentro de los depósitos adiposos. La elevada actividad de 11 β HSD1 en estos ratones (2-3 veces) es muy similar a la observada en obesidad humana (Rask et al. (2001) J. Clin. Endocrinol. Metab. 86: 1418-1421). Esto sugiere que la conversión local mediada por 11 β HSD1 de glucocorticoide inerte en glucocorticoide activo puede tener profundas influencias en la sensibilidad a la insulina del cuerpo entero.

Basándose en estos datos, se predeciría que la pérdida de 11 β HSD1 conduciría a un aumento en la sensibilidad a la insulina y tolerancia a la glucosa debido a una deficiencia específica de tejido en niveles de glucocorticoides activos. Es decir, en realidad, el caso como se muestra en estudios con ratones deficientes en 11 β HSD1 se produjo por recombinación homóloga (Kotelevstev et al. (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. 94: 14924-14929; Morton et al. (2001) J. Biol. Chem. 276: 41293-41300; Morton et al. (2004) Diabetes 53: 931-938). Estos ratones carecen completamente de actividad de 11-ceto reductasa, confirmando que 11 β HSD1 codifica la única actividad que puede generar corticosterona activa a partir de 11-dehidrocorticosterona inerte. Los ratones deficientes en 11 β HSD1 son resistentes a la hiperglucemia inducida por la dieta y estrés, presentan inducción atenuada de las enzimas gluconeogénicas hepáticas (PEPCK, G6P), muestran elevada sensibilidad a la insulina dentro del tejido adiposo y tienen un perfil de lípidos mejorado (triglicéridos reducidos y HDL cardio-protector elevado). Adicionalmente, estos animales muestran resistencia a la obesidad inducida por dieta rica en grasas. Tomados conjuntamente, estos estudios de ratón transgénico confirman una función para la reactivación local de glucocorticoides en controlar la sensibilidad a la insulina hepática y periférica, y sugieren que la inhibición de la actividad de 11 β HSD1 puede demostrar ser beneficiosa en el tratamiento de varios trastornos relacionados con glucocorticoides, que incluyen obesidad, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperlipidemia.

Se han publicado datos en apoyo de esta hipótesis. Recientemente, se informó que 11 β HSD1 desempeña una función en la patogénesis de la obesidad central y la aparición del síndrome metabólico en seres humanos. La elevada expresión del gen 11 β HSD1 está asociada a anomalías metabólicas en mujeres obesas y se sospecha que esta elevada expresión de este gen contribuye a la elevada conversión local de cortisona en cortisol en tejido adiposo de individuos obesos (Engeli, et al., (2004) Obes. Res. 12: 9-17).

Se mostró que una nueva clase de inhibidores de 11 β HSD1, los arilsulfonamidotiazoles, mejoraba la sensibilidad a la insulina hepática y reducía los niveles de glucosa en sangre en cepas hiperglucémicas de ratones (Barf et al. (2002) J. Med. Chem. 45: 3813-3815; Alberts et al. Endocrinology (2003) 144: 4755-4762). Además, se ha informado recientemente que los inhibidores selectivos de 11 β HSD1 pueden mejorar la grave hiperglucemia en ratones obesos genéticamente diabéticos. Así, 11 β HSD1 es una prometedora diana farmacéutica para el tratamiento del síndrome metabólico (Masuzaki, et al., (2003) Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord. 3: 255-62).

A. Obesidad y síndrome metabólico

Como se ha descrito anteriormente, múltiples líneas de evidencia sugieren que la inhibición de la actividad de 11 β HSD1 puede ser eficaz en combatir la obesidad y/o aspectos del conglomerado de síndromes metabólicos, que incluyen intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hipertensión y/o hiperlipidemia. Los glucocorticoides son antagonistas conocidos de la acción de la insulina y reducciones en los niveles locales de glucocorticoides por la inhibición de cortisona intracelular para la conversión de cortisol deben aumentar la sensibilidad a la insulina hepática y/o periférica y reducir posiblemente la adiposidad visceral. Como se ha descrito anteriormente, ratones inactivados en 11 β HSD1 son resistentes a hiperglucemia, presentan inducción atenuada de enzimas gluconeogénicas hepáticas clave, muestran sensibilidad a la insulina marcadamente elevada dentro del tejido adiposo y tienen un perfil de lípidos mejorado. Adicionalmente, estos animales muestran resistencia a la obesidad inducida por una dieta rica en grasas (Kotelevstev et al. (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. 94: 14924-14929; Morton et al. (2001) J. Biol. Chem. 276: 41293-41300; Morton et al. (2004) Diabetes 53: 931-938). Así, se predice que la inhibición de 11 β HSD1 tiene múltiples efectos beneficiosos en el hígado, tejido adiposo y/o músculo esquelético, particularmente relacionada con el alivio de componente(s) del síndrome metabólico y/u obesidad.

B. Función pancreática

Se sabe que los glucocorticoides inhiben la secreción estimulada por glucosa de la insulina de células pancreáticas beta (Billaudel y Sutter (1979) Horm. Metab. Res. 11: 555-560). En tanto ratas *fa/fa* Zucker con síndrome de Cushing como en diabéticas, la secreción de insulina estimulada por glucosa se reduce marcadamente (Ogawa et al. (1992) J. Clin. Invest. 90: 497-504). Se ha informado que el ARNm de 11 β HSD1 y la actividad en las células de los islotes pancreáticos de ratones ob/ob y la inhibición de esta actividad con carbenoxolona, un inhibidor de 11 β HSD1, mejora la liberación de insulina estimulada por glucosa (Davani et al. (2000) J. Biol. Chem. 275: 34841-34844). Así, se predice que la inhibición de 11 β HSD1 tiene efectos beneficiosos sobre el páncreas, que incluyen la potenciación de

la liberación de insulina estimulada por glucosa.

C. Cognición y demencia

5 El deterioro cognitivo leve es una característica común del envejecimiento que puede estar por último lugar relacionada con la progresión de demencia. En tanto animales como seres humanos envejecidos, las diferencias inter-individuales en la función cognitiva general se han asociado a variabilidad en la exposición a largo plazo a glucocorticoides (Lupien et al. (1998) Nat. Neurosci. 1: 69-73). Además, se ha propuesto que la desregulación del eje HPA que produce exposición crónica al exceso de glucocorticoides en ciertas subregiones del cerebro contribuye a la disminución de la función cognitiva (McEwen y Sapolsky (1995) Curr. Opin. Neurobiol. 5: 205-216). 11 β HSD1 es abundante en el cerebro, y se expresa en múltiples subregiones que incluyen el hipocampo, corteza frontal y cerebelo (Sandeep et al. (2004) Proc. Natl. Acad. Sci. Early Edition: 1-6). El tratamiento de células hipocámpicas primarias con el inhibidor de 11 β HSD1 carbenoxolona protege las células de la exacerbación mediada por glucocorticoides de la neurotoxicidad de aminoácidos excitatorios (Rajan et al. (1996) J. Neurosci. 16: 65-70). 15 Adicionalmente, ratones deficientes en 11 β HSD1 se protegen de la disfunción hipocámpica asociada a los glucocorticoides que está asociada al envejecimiento (Yau et al. (2001) Proc. Natl. Acad. Sci. 98: 4716-4721). En dos estudios con grupos cruzados, aleatorizados, de doble ciego, controlados por placebo, la administración de carbenoxolona mejoró la fluencia verbal y la memoria verbal (Sandeep et al. (2004) Proc. Natl. Acad. Sci. Early Edition: 1-6). Así, se predice que la inhibición de 11 β HSD1 reduce la exposición a glucocorticoides en el cerebro y protege contra los efectos perjudiciales de los glucocorticoides sobre la función neuronal, que incluyen deterioro cognitivo, demencia y/o depresión.

D. Presión intra-ocular

25 Los glucocorticoides pueden usarse tópicamente y sistémicamente para una amplia gama de afecciones en oftalmología clínica. Una complicación particular con estas pautas de tratamiento es el glaucoma inducido por corticosteroides. Esta patología se caracteriza por un aumento significativo en la presión intra-ocular (IOP). En su forma más avanzada y sin tratar, la IOP puede conducir a pérdida parcial del campo visual y con el tiempo a ceguera. La IOP se produce por la relación entre la producción de humor acuoso y el drenaje. La producción de humor acuoso se produce en las células epiteliales no pigmentadas (NPE) y su drenaje es a través de las células de la red trabecular. Se ha localizado 11 β HSD1 en células NPE (Stokes et al. (2000) Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 41: 1629-1683; Rauz et al. (2001) Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 42: 2037-2042) y es probable que su función sea relevante para la amplificación de la actividad de glucocorticoides dentro de estas células. Esta noción se ha confirmado por la observación de que la concentración de cortisol libre supera enormemente la de la cortisona en el humor acuoso (relación 14:1). La significancia funcional de 11 β HSD1 en el ojo se ha evaluado usando el inhibidor carbenoxolona en voluntarios sanos (Rauz et al. (2001) Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 42: 2037-2042). Después de siete días de tratamiento con carbenoxolona, la IOP se redujo al 18 %. Así, se predice que la inhibición de 11 β HSD1 en el ojo reduce las concentraciones locales de glucocorticoide e IOP, produciendo efectos beneficiosos en el tratamiento del glaucoma y otros trastornos visuales.

E. Hipertensión

Se ha propuesto que las sustancias hipertensoras derivadas de adipocitos tales como leptina y angiotensinógeno participan en la patogénesis de la hipertensión relacionada con la obesidad (Matsuzawa et al. (1999) Ann. N.Y. Acad. Sci. 892: 146-154; Wajchenberg (2000) Endocr. Rev. 21: 697-738). La leptina, que es secretada en exceso en ratones transgénicos aP2-11 β HSD1 (Masuzaki et al. (2003) J. Clinical Invest. 112: 83-90), puede activar diversas vías del sistema nervioso simpático, incluyendo aquellas que regulan la tensión arterial (Matsuzawa et al. (1999) Ann. N.Y. Acad. Sci. 892: 146-154). Adicionalmente, se ha mostrado que el sistema de renina-angiotensina (RAS) es un determinante importante de la tensión arterial (Walker et al. (1979) Hypertension 1: 287-291). El angiotensinógeno, que se produce en el hígado y tejido adiposo, es el sustrato clave para la renina y conduce la activación de RAS. Los niveles de angiotensinógeno en plasma son marcadamente elevados en ratones transgénicos aP2-11 β HSD1, como son angiotensina II y aldosterona (Masuzaki et al. (2003) J. Clinical Invest. 112: 83-90). Estas fuerzas probablemente conducen la elevada tensión arterial observada en ratones transgénicos aP2-11 β HSD1. El tratamiento de estos ratones con bajas dosis de un antagonista del receptor de la angiotensina II suprime esta hipertensión (Masuzaki et al. (2003) J. Clinical Invest. 112: 83-90). Estos datos ilustran la importancia de la reactivación local de glucocorticoides en tejido adiposo e hígado, y sugiere que la hipertensión puede producirse o agravarse por la actividad de 11 β HSD1. Así, se predice que la inhibición de 11 β HSD1 y la reducción en los niveles de glucocorticoides adiposos y/o hepáticos tiene efectos beneficiosos sobre la hipertensión y trastornos cardiovasculares relacionados con la hipertensión.

F. Enfermedad ósea

Los glucocorticoides pueden tener efectos adversos sobre los tejidos esqueléticos. La exposición continuada a dosis de glucocorticoides incluso moderadas puede producir osteoporosis (Cannalis (1996) J. Clin. Endocrinol. Metab. 81: 3441-3447) y riesgo elevado de fracturas. Experimentos *in vitro* confirman los efectos perjudiciales de los glucocorticoides sobre tanto las células que resorben hueso (también conocidas como osteoclastos) como las

células que forman hueso (osteoblastos). Se ha mostrado que 11 β HSD1 está presente en cultivos de osteoblastos primarios humanos, además de células de hueso adulto, probablemente una mezcla de osteoclastos y osteoblastos (Cooper et al. (2000) Bone 27: 375-381), y se ha mostrado que el inhibidor de 11 β HSD1 carbenoxolona atenúa los efectos negativos de los glucocorticoides sobre la formación de nódulos óseos (Bellows et al. (1998) Bone 23: 119-125). Así, se predice que la inhibición de 11 β HSD1 reduce la concentración local de glucocorticoides dentro de osteoblastos y osteoclastos, produciendo efectos beneficiosos en diversas formas de enfermedad ósea, que incluye osteoporosis.

Están siendo actualmente desarrollados inhibidores de molécula pequeña de 11 β HSD1 para tratar o prevenir las enfermedades relacionadas con 11 β HSD1, tales como aquellas descritas anteriormente. Por ejemplo, se informan ciertos inhibidores basados en amidas en los documentos WO 2004/089470, WO 2004/089896, WO 2004/056745 y WO 2004/065351.

Se han evaluado antagonistas de 11 β HSD1 en ensayos clínicos humanos (Kurukulasuriya, et al., (2003) Curr. Med. Chem. 10: 123-53).

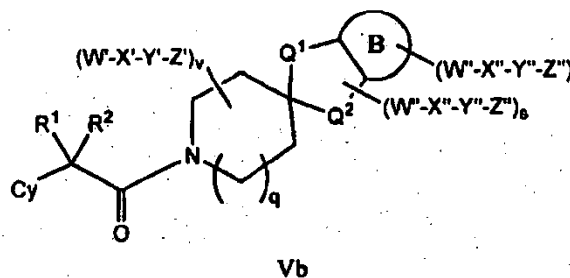
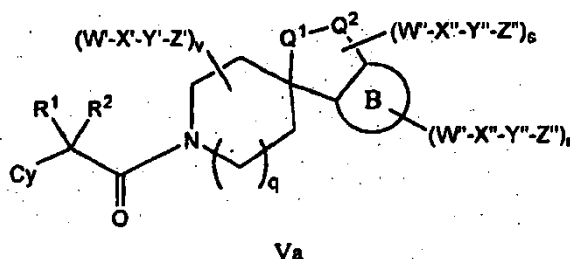
En vista de los datos experimentales que indican una función para 11 β HSD1 en trastornos relacionados con glucocorticoides, síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperlipidemia, diabetes de tipo 2, exceso de andrógenos (hirsutismo, irregularidad menstrual, hiperandrogenismo) y síndrome del ovario poliquístico (PCOS), son deseables agentes terapéuticos que pretendan el aumento o supresión de estas vías metabólicas, modulando la transducción de señales de glucocorticoides al nivel de 11 β HSD1.

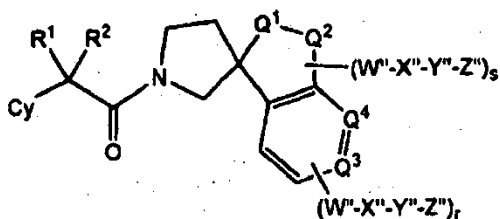
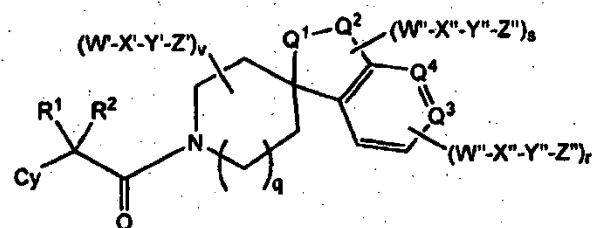
Además, debido a que el MR se une a la aldosterona (su ligando natural) y al cortisol con afinidades iguales, los compuestos que se diseñan para interaccionar con el sitio activo de 11 β HSD1 (que se une a cortisona/cortisol) pueden también interaccionar con el MR y actuar de antagonistas. Debido a que el MR participa en insuficiencia cardíaca, hipertensión y patologías relacionadas que incluyen aterosclerosis, arteriosclerosis, enfermedad de las arterias coronarias, trombosis, angina, enfermedad vascular periférica, daño de la pared vascular y accidente cerebrovascular, son deseables antagonistas de MR y también pueden ser útiles en el tratamiento de patologías cardiovasculares, renales e inflamatorias complejas que incluyen trastornos del metabolismo de los lípidos que incluyen dislipidemia o hiperlipoproteinemia, dislipidemia diabética, dislipidemia mixta, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, además de aquellas asociadas a diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, obesidad, síndrome metabólico y resistencia a la insulina, y daño general al órgano diana relacionado con aldosterona.

Como se ha demostrado en el presente documento, existe una necesidad continua de fármacos nuevos y mejorados que se dirigen a 11 β HSD1 y/o MR. Los compuestos, composiciones y métodos descritos en el presente documento ayudan a cumplir esta y otras necesidades.

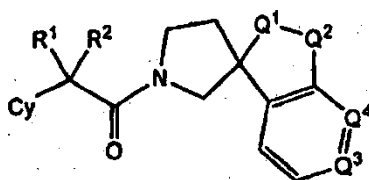
RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona, entre otras cosas, compuestos de fórmulas Va, Vb, VI, VII y VIII:





VII



VIII

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que los miembros constituyentes se definen en el presente documento.

La presente invención proporciona además composiciones que comprenden compuestos de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona además compuestos de la invención para su uso en modular 11 β HSD1 o MR poniendo en contacto 11 β HSD1 o MR con un compuesto de la invención.

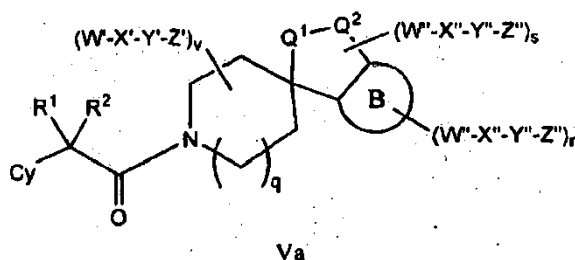
La presente invención proporciona además métodos para tratar enfermedades asociadas con actividad o expresión de 11 β HSD1 o MR.

La presente invención proporciona además el uso de los compuestos y composiciones en el presente documento en terapia.

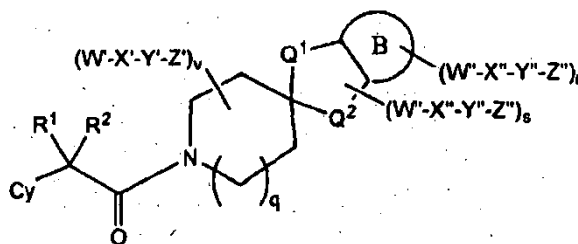
La presente invención proporciona además el uso de los compuestos y composiciones aquí para la preparación de un medicamento para su uso en terapia.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención proporciona, entre otras cosas, compuestos de fórmula Va o Vb:



Va



Vb

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que:

el anillo B es un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros condensado;

Q^1 es O, S, NH, CH_2 , CO, CS, SO, SO_2 , OCH_2 , SCH_2 , $NHCH_2$, CH_2CH_2 , $CH=CH$, $COCH_2$, CONH, COO, $SOCH_2$, SONH, SO_2CH_2 o SO_2NH ;

Q^2 es O, S, NH, CH_2 , CO, CS, SO, SO_2 , OCH_2 , SCH_2 , $NHCH_2$, CH_2CH_2 , $CH=CH$, $COCH_2$, CONH, COO, $SOCH_2$, SONH, SO_2CH_2 o SO_2NH ;

Cy es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 -W-X-Y-Z;

R^1 y R^2 junto con el átomo de C al que están unidos forman un grupo cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^5 ;

R^5 es halógeno, alquilo C_{1-6} , alquilenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-4} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ o $S(O)_2NR^cR^d$;

W, W' y W'' están cada uno, independientemente, ausentes, son alquilenilo C_{1-6} , alquenilenilo C_{2-6} , alquinilenilo C_{2-6} , O, S, NR^e , CO, CS, COO, $CONR^e$, $OCNR^e$, SO, SO_2 , $SONR^e$ o NR^eCONR^f , en los que dicho alquilenilo C_{1-6} , alquenilenilo C_{2-6} , alquinilenilo C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 halógenos, OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , amino, alquil C_{1-4} -amino o dialquil C_{2-8} -amino;

X, X' y X'' están cada uno, independientemente, ausentes, son alquilenilo C_{1-8} , alquenilenilo C_{2-8} , alquinilenilo C_{2-8} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilenilo, cicloalquilalquilenilo, heteroarilalquilenilo, heterocicloalquilalquilenilo, arilalquiniilo, cicloalquilalquiniilo, heteroarilalquiniilo, heterocicloalquilalquiniilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, CN, NO_2 , OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , amino, alquil C_{1-4} -amino o dialquil C_{2-8} -amino;

Y, Y' y Y'' están cada uno, independientemente, ausentes, son alquilenilo C_{1-6} , alquenilenilo C_{2-6} , alquinilenilo C_{2-6} , O, S, NR^e , CO, CS, COO, $CONR^e$, $OCNR^e$, SO, SO_2 , $SONR^e$ o NR^eCONR^f , en los que dicho alquilenilo C_{1-6} , alquenilenilo C_{2-6} , alquinilenilo C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 halógenos, OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , amino, alquil C_{1-4} -amino o dialquil C_{2-8} -amino;

Z, Z' y Z'' son cada uno, independientemente, H, halógeno, oxo, sulfido, CN, NO_2 , OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , amino, alquil C_{1-4} -amino o dialquil C_{2-8} -amino, alquilo C_{1-6} , alquilenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en los que dicho alquilo C_{1-6} , alquilenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos, alquilo C_{1-6} , alquilenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-4} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ o $S(O)_2NR^cR^d$;

en la que dos -W-X-Y-Z unidos al mismo átomo forman opcionalmente un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-20 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 -W''-X''-Y''-Z'';

en la que -W-X-Y-Z es distinto de H;

en la que -W''-X''-Y''-Z'' es distinto de H;

R^a es H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquilenilo C_{1-6} , (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;

R^b es H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquilenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo;

R^c y R^d son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquilenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, arilalquilo o cicloalquilalquilo;

o R^c y R^d , junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

R^e y R^f son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquilenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, arilalquilo o cicloalquilalquilo;

o R^e y R^f , junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

q es 0 o 1;

v es 0, 1 o 2;

r es 0, 1 o 2;
 s es 0, 1 o 2; y
 la suma de r y s es 0, 1 o 2.

5 En algunas realizaciones, Cy es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5-W-X-Y-Z.

En algunas realizaciones, Cy es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 -W-X-Y-Z.

En algunas realizaciones, Cy es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ o haloalcoxi C₁₋₄.

En algunas realizaciones, Cy es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ o haloalcoxi C₁₋₄.

15 En algunas realizaciones, R¹ y R², junto con el átomo de C al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros.

En algunas realizaciones, R^1 y R^2 , junto con el átomo de C al que están unidos, forman un grupo ciclopropilo.

En algunas realizaciones, -W-X-Y-Z es halógeno, ciano, cianoalquilo C₁₋₄, nitro, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, haloalquilo C₁₋₈, alquiltio C₁₋₄, haloalquiltio C₁₋₄, alcoxi C₁₋₈, alqueniloxi C₂₋₈, haloalcoxi C₁₋₄, OH, (alcoxi C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄, amino, alquil C₁₋₄-amino, dialquil C₂₋₈-amino, OC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, NR^cS(O)₂R^d, C(O)OR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aNR^cR^d, S(O)₂R^d, SR^d, C(O)NR^cR^d, C(S)NR^cR^d, ariloxi, heteroariloxi, cicloalquiloxi, cicloalqueniloxi, heterocicloalquiloxi, arilalquiloxi, heteroarilalquiloxi, cicloalquilalquiloxi, heterocicloalquilalquiloxi, heteroariloxialquilo, ariloxialquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo;

en la que cada uno de dicho alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, haloalquilo C₁₋₈, alquiltio C₁₋₄, haloalquiltio C₁₋₄, alcoxi C₁₋₈, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, heteroariloxialquilo, ariloxi, heteroariloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroariloxialquilo, ariloxialquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos, ciano, nitro, hidroxil-(alquilo C₁₋₆), aminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, OH, OR^a, (alcoxi C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄, amino, alquil C₁₋₄-amino, dialquil C₂₋₈-amino, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, C(O)R^a, (cicloalquilalquil)-C(O)-, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, NR^cS(O)₂R^d, C(S)NR^cR^d, S(O)₂R^d, SR^d, (alquil C₁₋₄)sulfonilo, arilsulfonilo, arilo opcionalmente sustituido con halógeno, heteroarilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo.

En algunas realizaciones, -W-X-Y-Z es halógeno, ciano, cianoalquilo C₁₋₄, nitro, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, haloalquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₁₀, haloalcoxi C₁₋₄, OH, alcoxi C₁₋₈-alquilo, amino, alquil C₁₋₄-amino, dialquil C₂₋₈-amino, OC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)R^d, NR^c(O)OR^a, ariloxi, heteroariloxi, arilalquiloxi, heteroarilalquiloxi, heteroariloxialquilo, ariloxialquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, arilalqueno, arilalquino, arilalquino, heteroarilalquilo, heteroarilalqueno, heteroarilalquino, cicloalquialquilo o heterocicloalquialquilo;

45 en la que cada uno de dicho alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, haloalquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, heteroariloxialquilo, ariloxialquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos, ciano, nitro, hidroxil-(alquilo C₁₋₆), aminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, OH, alcoxi C₁₋₈-alquilo, amino, alquil C₁₋₄-amino, dialquil C₂₋₈-amino, C(O)NR^d, C(O)OR^a, NR^cC(O)R^d, NR^cS(O)₂R^d, (alquil C₁₋₄)sulfonilo, arilsulfonilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo.

En algunas realizaciones, -W-X-Y-Z es halógeno, ciano, cianoalquilo C₁₋₄, nitro, nitroalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, OH, (alcoxi C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄, amino, alquil C₁₋₄-amino, dialquil C₂₋₈-amino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo.

55 En algunas realizaciones, -W-X-Y-Z es halógeno, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄.

En algunas realizaciones, -W'-X'-Y'-Z' es halógeno, OH, ciano, CHO, COOH, C(O)O-(alquilo C₁₋₄), C(O)-(alquilo C₁₋₄), SO₂-(alquilo C₁₋₄), alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o -L-R⁷, en la que dicho alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, OH, COOH o C(O)O-(alquilo C₁₋₄);

En algunas realizaciones, -W'-X'-Y'-Z' es halo; alquilo C₁₋₄; haloalquilo C₁₋₄; OH; alcoxi C₁₋₄; haloalcoxi C₁₋₄; hidroxialquilo; alcoxialquilo; arilo; heteroarilo; arilo sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, arilo, heteroarilo o ariloxi; o heteroarilo sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, arilo o heteroarilo.

65 En algunas realizaciones, -W'-X'-Y'-Z' está unido al mismo átomo y forman opcionalmente un grupo cicloalquilo o

heterocicloalquilo de 3-20 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 -W"-X"-Y"-Z".

En algunas realizaciones, -W"-X"-Y"-Z" es halógeno, ciano, cianoalquilo C₁₋₄, nitro, nitroalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, OH, (alcoxi C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄, amino, alquil C₁₋₄-amino, dialquil C₂₋₈-amino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo.

En algunas realizaciones:

-W'-X'-Y'-Z' es halógeno, OH, ciano, CHO, COOH, C(O)O-(alquilo C₁₋₄), C(O)-(alquilo C₁₋₄), SO₂-(alquilo C₁₋₄), alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o -L-R⁷, en el que dicho alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, OH, COOH o C(O)O-(alquilo C₁₋₄);

L está ausente, es O, CH₂, NHSO₂, N[C(O)-(alquilo C₁₋₄)]; y

R⁷ es arilo o heteroarilo, cada uno está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos, OH, ciano, CHO, COOH, C(O)O-(alquilo C₁₋₄), C(O)-(alquilo C₁₋₄), SO₂-(alquilo C₁₋₄), SO₂-NH(alquilo C₁₋₄), alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, arilo, heteroarilo o ariloxi.

En algunas realizaciones, Q¹ y Q² están seleccionados para formar un espaciador de 1, 2 o 3 átomos. En realizaciones adicionales, Q¹ y Q², cuando se unen juntos forman un grupo espaciador que tiene otros de un enlace que forma anillo de O-O o O-S.

En algunas realizaciones, Q¹ es O, S, NH, CH₂ o CO, en el que cada uno de dichos NH y CH₂ está opcionalmente sustituido con -W"-X"-Y"-Z".

En algunas realizaciones, Q¹ es O, NH, CH₂ o CO, en el que cada uno de dichos NH y CH₂ está opcionalmente sustituido con -W"-X"-Y"-Z".

En algunas realizaciones, Q² es O, S, NH, CH₂, CO o SO₂, en el que cada uno de dichos NH y CH₂ está opcionalmente sustituido con -W"-X"-Y"-Z".

En algunas realizaciones, uno de Q¹ y Q² es O y el otro es CO o CONH, en el que dicho CONH está opcionalmente sustituido con -W"-X"-Y"-Z".

En algunas realizaciones, uno de Q¹ y Q² es CO y el otro es O, NH o CH₂, y en el que cada uno de dichos NH y CH₂ está opcionalmente sustituido con -W"-X"-Y"-Z".

En algunas realizaciones, uno de Q¹ y Q² es CH₂ y el otro es O, S, NH o CH₂, y en el que cada uno de dichos NH y CH₂ está opcionalmente sustituido con -W"-X"-Y"-Z".

En algunas realizaciones, uno de Q¹ y Q² es CO.

En algunas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula Va en la que uno de Q¹ y Q² es CO y el otro es O, NH o CH₂, y en la que cada uno de dichos NH y CH₂ está opcionalmente sustituido con -W"-X"-Y"-Z".

En algunas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula Va en la que uno de Q¹ y Q² es CH₂ y el otro es O, S, NH o CH₂, y en la que cada uno de dichos NH y CH₂ está opcionalmente sustituido con -W"-X"-Y"-Z".

En algunas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula Vb en la que uno de Q¹ y Q² es CO.

En algunas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula Va.

En algunas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula Vb.

En algunas realizaciones, el anillo B es fenilo o piridilo.

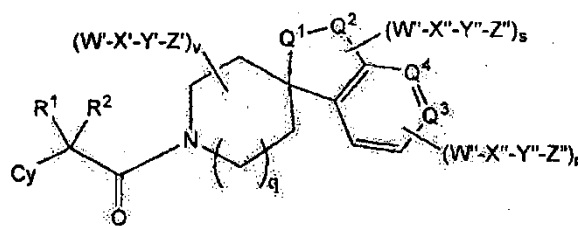
En algunas realizaciones, el anillo B es fenilo.

En algunas realizaciones, r es 0.

En algunas realizaciones, r es 0 o 1.

En algunas realizaciones, s es 0 o 1.

La presente invención proporciona además compuestos de fórmula VI:



VI

y formas de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que las variables constituyentes se definen anteriormente en este documento, y Q^3 y Q^4 son cada uno, independientemente, CH o N.

En algunas realizaciones, Q^3 es CH opcionalmente sustituido con $-W''-X''-Y''-Z''$.

En algunas realizaciones, Q^3 es N.

En algunas realizaciones, Q^4 es CH opcionalmente sustituido con $-W''-X''-Y''-Z''$.

En algunas realizaciones, Q^4 es N.

En algunas realizaciones, Q^3 es CH y Q^4 es CH, cada uno opcionalmente sustituido con $-W''-X''-Y''-Z''$.

En algunas realizaciones, Q^3 es CH y Q^4 es N, en el que dicho Q^3 está opcionalmente sustituido con $-W''-X''-Y''-Z''$.

En algunas realizaciones, Q^3 es N y Q^4 es CH opcionalmente sustituido con $-W''-X''-Y''-Z''$.

En algunas realizaciones, Q^1 es O, NH, CH_2 o CO, en el que cada uno de dichos NH y CH_2 está opcionalmente sustituido con $-W''-X''-Y''-Z''$.

En algunas realizaciones, Q^2 es O, S, NH, CH_2 , CO o SO_2 , en el que cada uno de dichos NH y CH_2 está opcionalmente sustituido con $-W''-X''-Y''-Z''$.

En algunas realizaciones, uno de Q^1 y Q^2 es CO y el otro es O, NH o CH_2 , en el que cada uno de dichos NH y CH_2 está opcionalmente sustituido con $-W''-X''-Y''-Z''$.

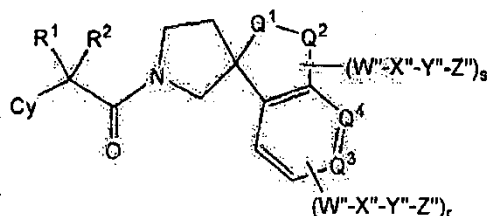
En algunas realizaciones, uno de Q^1 y Q^2 es CH_2 y el otro es O, S, NH o CH_2 , en el que cada uno de dichos NH y CH_2 está opcionalmente sustituido con $-W''-X''-Y''-Z''$.

En algunas realizaciones, uno de Q^1 y Q^2 es O y el otro es CO o CONH, en el que dicho CONH está opcionalmente sustituido con $-W''-X''-Y''-Z''$.

En algunas realizaciones, r es 0 o 1.

En algunas realizaciones, s es 0 o 1.

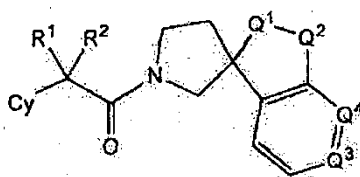
La presente invención proporciona además compuestos de fórmula VII:



VII;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que las variables constituyentes se definen anteriormente en este documento.

La presente invención proporciona además compuestos de fórmula VIII:



VIII;

10 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que las variables constituyentes se definen anteriormente en este documento.

En algunas realizaciones, Q^1 es O, NH, CH_2 o CO, en el que cada uno de dichos NH y CH_2 está opcionalmente sustituido con $-W''-X''-Y''-Z''$.

15 En algunas realizaciones, Q^2 es O, S, NH, CH_2 , CO o SO_2 , en el que cada uno de dichos NH y CH_2 está opcionalmente sustituido con $-W''-X''-Y''-Z''$.

En algunas realizaciones, uno de Q^1 y Q^2 es CO y el otro es O, NH o CH_2 , en el que cada uno de dichos NH y CH_2 está opcionalmente sustituido con $-W''-X''-Y''-Z''$.

En algunas realizaciones, uno de Q^1 y Q^2 es CH_2 y el otro es O, S, NH o CH_2 , en el que cada uno de dichos NH y CH_2 está opcionalmente sustituido con $-W''-X''-Y''-Z''$.

25 En algunas realizaciones, uno de Q^1 y Q^2 es O y el otro es CO o CONH, en el que dicho CONH está opcionalmente sustituido con $-W''-X''-Y''-Z''$.

En algunas realizaciones, Q^3 es CH opcionalmente sustituido con $-W''-X''-Y''-Z''$.

30 En algunas realizaciones, Q^3 es N.

En algunas realizaciones, Q^4 es CH opcionalmente sustituido con $-W''-X''-Y''-Z''$.

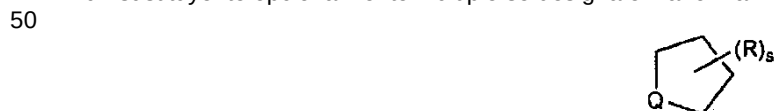
En algunas realizaciones, Q^4 es N.

35 En algunas realizaciones, r es 0 o 1.

En algunas realizaciones, s es 0 o 1.

40 En diversos sitios en la presente memoria descriptiva, los sustituyentes de los compuestos de la invención se desvelan en grupos o en intervalos. Se pretende específicamente que la invención incluya todas y cada una de las subcombinaciones individuales de los miembros de tales grupos e intervalos. Por ejemplo, el término "alquilo C_{1-6} " pretende específicamente desvelar individualmente metilo, etilo, alquilo C_3 , alquilo C_4 , alquilo C_5 y alquilo C_6 .

45 Para los compuestos de la invención en los que una variable aparece más de una vez, cada variable puede ser un resto diferente seleccionado del grupo de Markush que define la variable. Por ejemplo, si se describe que una estructura tiene dos grupos R que están simultáneamente presentes en el mismo compuesto, los dos grupos R pueden representar diferentes restos seleccionados del grupo de Markush definido para R. En otro ejemplo, cuando un sustituyente opcionalmente múltiple se designa en la forma:



55 entonces se entiende que el sustituyente R puede producirse s número de veces en el anillo, y R puede ser un resto diferente en cada aparición. Además, en el ejemplo anterior, si debe definirse que la variable Q incluye hidrógenos, tal como cuando se dice que Q es CH_2 , NH, etc., cualquier sustituyente flotante tal como R en el ejemplo anterior puede sustituir un hidrógeno de la variable Q, además de un hidrógeno en cualquier otro componente no variable del anillo.

60 Se prevé adicionalmente que los compuestos de la invención sean estables. Como se usa en el presente documento, "estable" se refiere a un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento a un grado de pureza útil de una mezcla de reacción, y preferentemente capaz de formulación en un agente terapéutico eficaz.

65 Se aprecia adicionalmente que ciertas características de la invención, que se describen, para claridad, en el contexto

de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una única realización. En cambio, diversas características de la invención que se describen, por brevedad, en el contexto de una única realización, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

Como se usa en el presente documento, el término “alquilo” pretende referirse a un grupo de hidrocarburo saturado que es de cadena lineal o ramificada. Grupos alquilo de ejemplo incluyen metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, t-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo) y similares. Un grupo alquilo puede contener de 1 a aproximadamente 20, de 2 a aproximadamente 20, de 1 a aproximadamente 10, de 1 a aproximadamente 8, de 1 a aproximadamente 6, de 1 a aproximadamente 4, o de 1 a aproximadamente 3 átomos de carbono. El término “alquilenilo” se refiere a un grupo de enlace de alquilo divalente.

Como se usa en el presente documento, “alquenilo” se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Grupos alquenilo de ejemplo incluyen etenilo, propenilo y similares. El término “alquilenilenilo” se refiere a un grupo alquenilo de enlace divalente. Un alquilenilenilo C_1 de ejemplo es $-CH=$.

Como se usa en el presente documento, “alquinilo” se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono. Grupos alquinilo de ejemplo incluyen etinilo, propinilo y similares. El término “alquilenilenilo” se refiere a un grupo alquinilo de enlace divalente.

Como se usa en el presente documento, “haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes de halógeno. Grupos haloalquilo de ejemplo incluyen CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CCl_3 , $CHCl_2$, C_2Cl_5 y similares.

Como se usa en el presente documento, “arilo” se refiere a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos condensados) tales como, por ejemplo, fenilo, naftilo, antracenilo, fenantrenilo, indanilo, indenilo y similares. En algunas realizaciones, los grupos arilo tienen de 6 a aproximadamente 20 átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, “cicloalquilo” se refiere a hidrocarburos cíclicos no aromáticos que incluyen grupos alquilo, alquenilo y alquinilo ciclados. Los grupos cicloalquilo pueden incluir sistemas de anillos mono- o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos condensados), además de sistema espiro de 2 anillos, 3 anillos, 4 anillos (por ejemplo, que tiene 8 a 20 átomos que forman anillo). Grupos cicloalquilo de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, adamantilo y similares. También están incluidos en la definición de cicloalquilo restos que tienen uno o más anillos aromáticos condensados (es decir, que tienen un enlace en común) con el anillo de cicloalquilo, por ejemplo, derivados de benzo, pirido o tieno de pentano, penteno, hexano y similares. Los átomos de carbono del grupo cicloalquilo pueden estar opcionalmente oxidados, por ejemplo, poseer un grupo oxo o sulfido para formar CO o CS.

Como se usa en el presente documento, grupos “heteroarilo” se refieren a un heterociclo aromático que tiene al menos un miembro de anillo de heteroátomo tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Grupos heteroarilo incluyen sistemas monocíclicos y policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos condensados). Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, N-oxopiridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, indolinilo y similares. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y en realizaciones adicionales de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo contiene 3 a aproximadamente 14, 3 a aproximadamente 7, o 5 a 6 átomos que forman anillo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene 1 a aproximadamente 4, 1 a aproximadamente 3, o 1 a 2 heteroátomos.

Como se usa en el presente documento, “heterocicloalquilo” se refiere a heterociclos no aromáticos que incluyen grupos alquilo, alquenilo y alquinilo ciclados en los que uno o más de los átomos de carbono que forman anillo está sustituido con un heteroátomo tal como un átomo de O, N o S. También están incluidos en la definición de heterocicloalquilo restos que tienen uno o más anillos aromáticos condensados (es decir, que tienen un enlace en común) con el anillo heterocíclico no aromático, por ejemplo, ftalimidilo, naftalimidilo y derivados de benzo de heterociclos tales como grupos indoleno e isoindoleno. Los grupos heterocicloalquilo pueden ser mono- o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3, 4 o más anillos condensados o que tienen un sistema espiro de 2 anillos, 3 anillos, 4 anillos (por ejemplo, que tienen 8 a 20 átomos que forman anillo)). Los heteroátomos o átomos de carbono del grupo heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente oxidados, por ejemplo, llevar uno o dos grupos oxo o sulfido para formar SO, SO_2 , CO, NO, etc. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y en realizaciones adicionales de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene 3 a aproximadamente 14, 3 a aproximadamente 7, o 5 a 6 átomos que forman anillo. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene 1 a aproximadamente 4, 1 a aproximadamente 3, o 1 a 2 heteroátomos. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene 0 a 3 dobles enlaces. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene 0 a 2

triples enlaces. Grupos "heterocicloalquilo" de ejemplo incluyen morfolino, tiomorfolino, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 1,3-benzodioxol, benzo-1,4-dioxano, piperidinilo, pirrolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, además de radicales de 3H-isobenzofuran-1-ona, 1,3-dihidro-isobenzofurano, 2,3-dihidro-benzo[d]isotiazol 1,1-dióxido y similares.

Como se usa en el presente documento, "halo" o "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

Como se usa en el presente documento, "alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. Grupos alcoxi de ejemplo incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi), t-butoxi y similares.

Como se usa aquí, "haloalcoxi" se refiere a un grupo -O-haloalquilo. Un grupo haloalcoxi de ejemplo es OCF_3 .

Como se usa en el presente documento, "arilalquilo" se refiere a alquilo sustituido con arilo y "cicloalquilalquilo" se refiere a alquilo sustituido con cicloalquilo. Un grupo arilalquilo de ejemplo es bencilo.

Como se usa en el presente documento, "amino" se refiere a NH_2 .

Como se usa en el presente documento, "alquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido con un grupo alquilo.

Como se usa en el presente documento, "dialquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido con dos grupos alquilo.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden ser asimétricos (por ejemplo, tener uno o más estereocentros). Están previstos todos los estereoisómeros, tales como enantiómeros y diaestereómeros, a menos que se indique lo contrario. Los compuestos de la presente invención que contienen átomos de carbono asimétricamente sustituidos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Se conocen en la técnica métodos sobre cómo preparar formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente activos, tales como por resolución de mezclas racémicas o por síntesis estereoselectiva. También pueden estar presentes muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces $\text{C}=\text{N}$ y similares en los compuestos descritos en el presente documento, y todos aquellos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Se describen isómeros geométricos en cis y trans de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas.

La resolución de mezclas racémicas de compuestos puede llevarse a cabo por cualquiera de numerosos métodos conocidos en la técnica. Un método de ejemplo incluye recristalización fraccionada usando un "ácido de resolución quiral", que es un ácido orgánico que forma sales ópticamente activo. Agentes de resolución adecuados para los métodos de recristalización fraccionada son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, tales como las formas D y L de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos tales como ácido β -canforsulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para los métodos de cristalización fraccionada incluyen formas estereoisoméricamente puras de α -metilbencilamina (por ejemplo, formas S y R, o formas diaestereoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, ciclohexiletilamina, 1,2-diaminociclohexano y similares.

La resolución de mezclas racémicas también puede llevarse a cabo por elución sobre una columna rellena con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). La composición de disolventes de elución adecuados puede determinarse por un experto en la materia.

Los compuestos de la invención también incluyen formas tautómeras, tales como tautómeros ceto-enol.

Los compuestos de la invención también pueden incluir todos los isótopos de átomos que se producen en los productos intermedios o compuestos final. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico, pero números másicos diferentes. Por ejemplo, isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del criterio médico sensato, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable.

La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento. Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos desvelados en los que el compuesto parental se modifica convirtiendo un resto de ácido o base existente en su forma de sal. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto

parental formado, por ejemplo, de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto parental que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, pág. 1418 y Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977).

10 *Síntesis*

Los compuestos novedosos de la presente invención pueden prepararse en una variedad de formas conocidas para un experto en la materia de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos que se han descrito en lo sucesivo más adelante, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética o variaciones en los mismos como se aprecia por aquellos expertos en la materia.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales: Se apreciará que donde se facilitan condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactantes, disolventes, presiones, etc.); también pueden usarse otras condiciones de proceso, a menos que se establezca de otro modo. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactantes particulares o disolvente usado, pero tales condiciones pueden determinarse por un experto en la materia por procedimientos de optimización rutinarios.

Los procesos descritos en el presente documento pueden monitorizarse según cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de producto puede monitorizarse por medios espectroscópicos, tales como espectroscopía de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ^1H o ^{13}C), espectroscopía infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), o espectrometría de masas, o por cromatografía tal como cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) o cromatografía en capa fina.

La preparación de compuestos puede implicar la protección y desprotección de diversos grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección, y la selección de grupos protectores apropiados, pueden determinarse fácilmente por un experto en la materia. La química de los grupos protectores puede encontrarse, por ejemplo, en Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 2d. Ed., Wiley & Sons, 1991.

Las reacciones de los procesos descritos en el presente documento pueden llevarse a cabo en disolventes adecuados que puede seleccionarse fácilmente por un experto en la materia de la síntesis orgánica. Disolventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactantes), los productos intermedios, o productos a las temperaturas a las que las reacciones se llevan a cabo, es decir, temperaturas que pueden oscilar de la temperatura de congelación del disolvente a la temperatura de ebullición del disolvente. Puede llevarse a cabo una reacción dada en un disolvente o una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo de la etapa de reacción particular, pueden seleccionarse disolventes adecuados para una etapa de reacción particular.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden ser asimétricos (por ejemplo, tener uno o más estereocentros). Están previstos todos los estereoisómeros, tales como enantiómeros y diaestereómeros, a menos que se indique lo contrario. Los compuestos de la presente invención que contienen átomos de carbono asimétricamente sustituidos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Los métodos sobre cómo preparar formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente activos se conocen en la técnica, tal como por resolución de mezclas racémicas o por síntesis estereoselectiva.

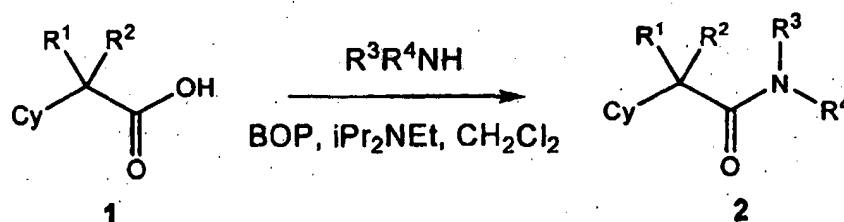
La resolución de mezclas racémicas de compuestos puede llevarse a cabo por cualquiera de numerosos métodos conocidos en la técnica. Un método de ejemplo incluye recristalización fraccionada usando un "ácido de resolución quiral", que es un ácido orgánico que forma sales ópticamente activo. Agentes de resolución adecuados para los métodos de recristalización fraccionada son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, tales como las formas D y L de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos. La resolución de mezclas racémicas también puede llevarse a cabo por elución sobre una columna rellena con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). La composición de disolventes de elución adecuados puede determinarse por un experto en la materia.

Los compuestos de la invención pueden prepararse, por ejemplo, usando las vías y técnicas de reacción que se describen a continuación.

Puede prepararse una serie de cicloalquilcarboxamidas de fórmula **2** por el método brevemente expuesto en el Esquema 1. Los ácidos carboxílicos **1** pueden acoplarse a una amina usando reactivos de acoplamiento tales como

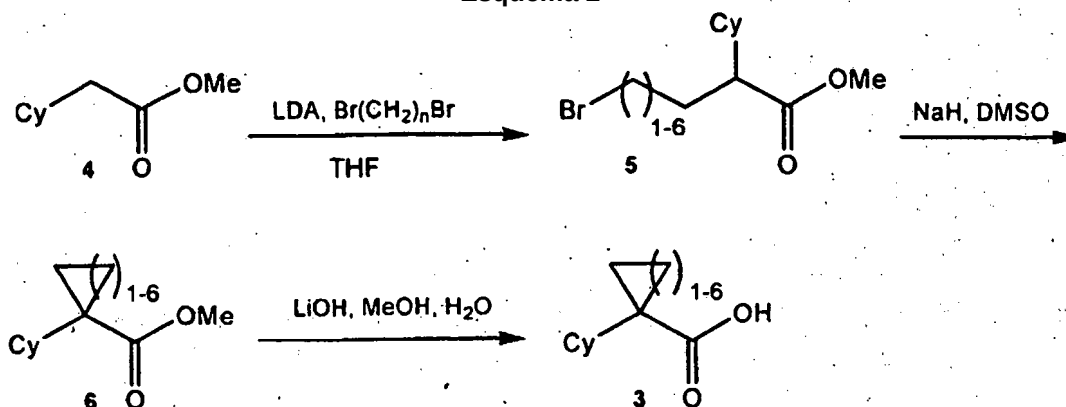
BOP para proporcionar el producto deseado 2.

Esquema 1



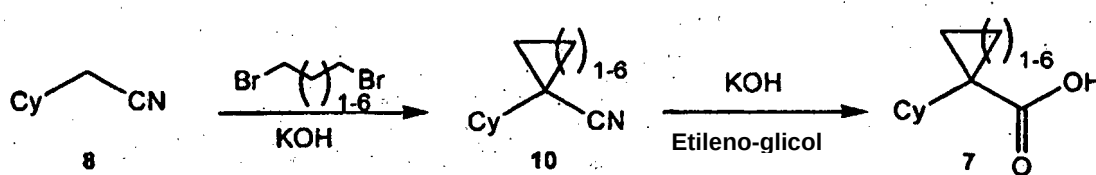
Puede prepararse una serie de ácidos cicloalquilcarboxílicos de fórmula 3 por el método brevemente expuesto en el Esquema 2. La mono-alquilación del metilo alfa-sustituido 4 con un dihaluro de alqueno tal como bromuro de metileno, 1,3-dibromopropano y 1,4-dibromobutano proporciona el producto mono-alquilado 5, seguido de tratamiento con tanto 1) hidruro de sodio en DMSO o DMF como 2) LDA en THF proporciona los ésteres de ácidos cicloalquilcarboxílicos 6. La hidrólisis de 6 da el ácido correspondiente 3.

Esquema 2



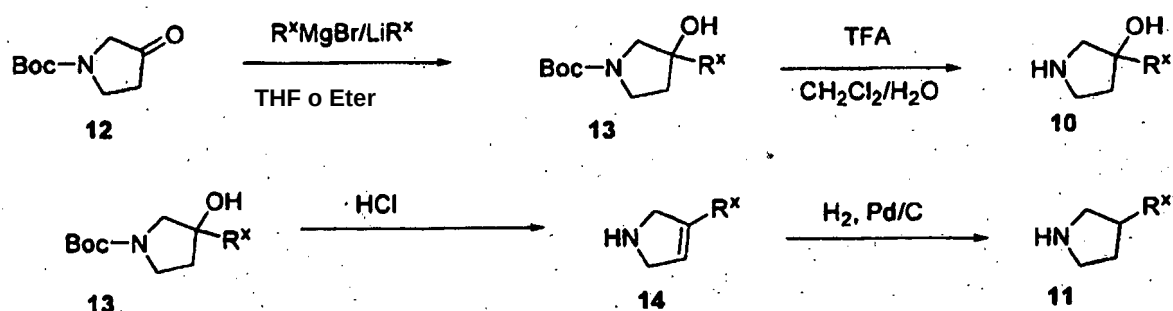
Alternativamente, puede prepararse una serie de ácidos cicloalquilcarboxílicos de fórmula 7 a partir del nitrilo correspondiente como se ejemplifica en el Esquema 3. El acetonitrilo alfa-sustituido 8 puede tratarse con hidróxido potásico y dihaluros de alqueno tales como 1,3-dibromopropano para proporcionar cicloalquilcarbonitrilos sustituidos 10, que luego va seguido de hidrólisis para proporcionar el ácido cicloalquilcarboxílico deseado 7.

Esquema 3



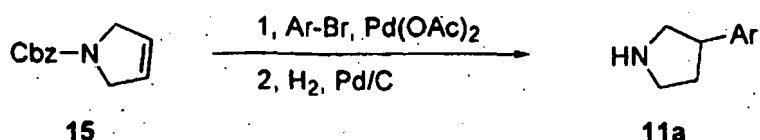
Puede prepararse una serie de pirrolidinas 3-sustituídas 10 y 11 por el método brevemente expuesto en el Esquema 4 (R^x puede ser, por ejemplo, alquilo o cicloalquilo). El compuesto 12 puede tratarse con organolitio o reactivo de Grignard para proporcionar el alcohol 13. El grupo protector Boc de 13 puede eliminarse tratando con TFA para dar pirrolidina 3-sustituída 10. Alternativamente, 13 puede tratarse con HCl para proporcionar el alqueno 14, seguido de la deshidrogenación para dar pirrolidina 3-sustituída 11.

Esquema 4



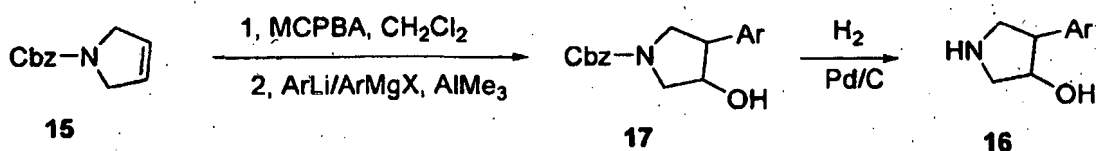
Puede prepararse una serie de pirrolidinas 3-sustituidas **11a** por el método brevemente expuesto en el Esquema 5 (Ar puede ser, por ejemplo, arilo o heteroarilo). La reacción de acoplamiento de Heck catalizada con paladio del alqueno **15** con bromuros de arilo o bromuros de heteroarilo, seguido de hidrogenación, proporciona directamente la pirrolidina 3-sustituida deseada **11a** (Ho, C. et al. Tetrahedron Lett. 2004, 45, 4113).

Esquema 5



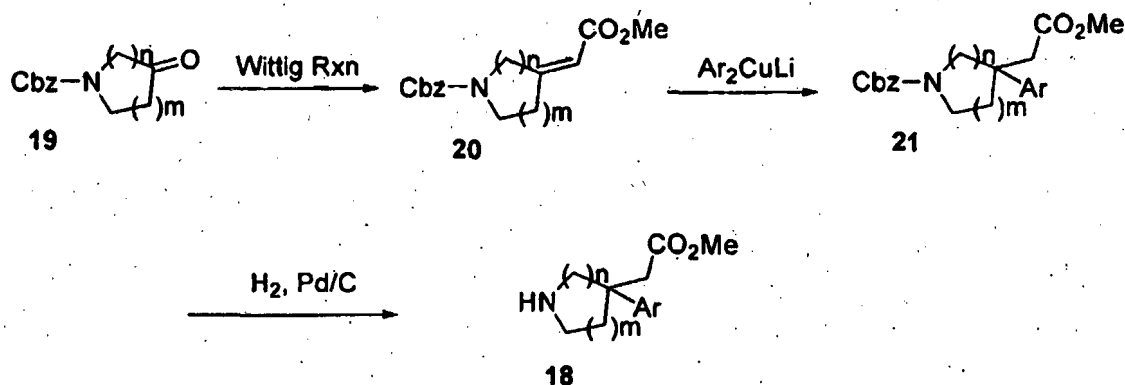
Puede prepararse una serie de pirrolidinas 4-sustituidas con 3-hidroxilo **16** por el método brevemente expuesto en el Esquema 6 (Ar puede ser, por ejemplo, arilo o heteroarilo; X puede ser halo). El alqueno **15** puede hacerse reaccionar con MCPBA para proporcionar el epóxido **17**, seguido de tratamiento con organolitio y ácido de Lewis, tal como $Al(Me)_3$, dando la pirrolidina 4-sustituida con 3-hidroxilo deseada **16**.

Esquema 6



Se preparan una serie de pirrolidinas o piperidinas di-sustituidas **18** por el método brevemente expuesto en el Esquema 7 (Ar es, por ejemplo, arilo o heteroarilo; n es 1 o 2 y m es 1 o 2). La cetona **19** puede tratarse con un reactivo de Wittig para proporcionar el compuesto de vinilo **20**, seguido de hacer reaccionar con Ar_2CuLi para proporcionar el producto de adición **21**. El grupo protector Cbz de **21** puede eliminarse mediante hidrogenación para proporcionar la pirrolidina di-sustituida o piperidina di-sustituida deseadas **18**.

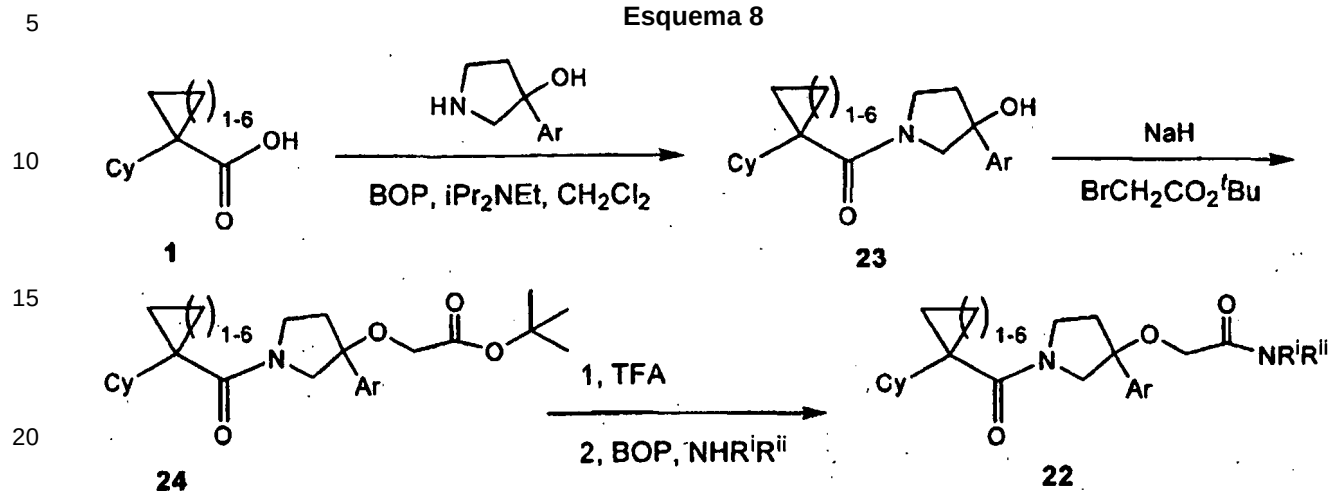
Esquema 7



Puede prepararse una serie de compuestos **22** por el método brevemente expuesto en el Esquema 8 (Ar es, por ejemplo, arilo o heteroarilo; y NR^aR^b es, por ejemplo, amina, alquilamina, dialquilamina y derivados de las mismas). El ácido carboxílico **1** puede acoplarse con un aminoalcohol usando BOP u otros reactivos de formación de enlaces

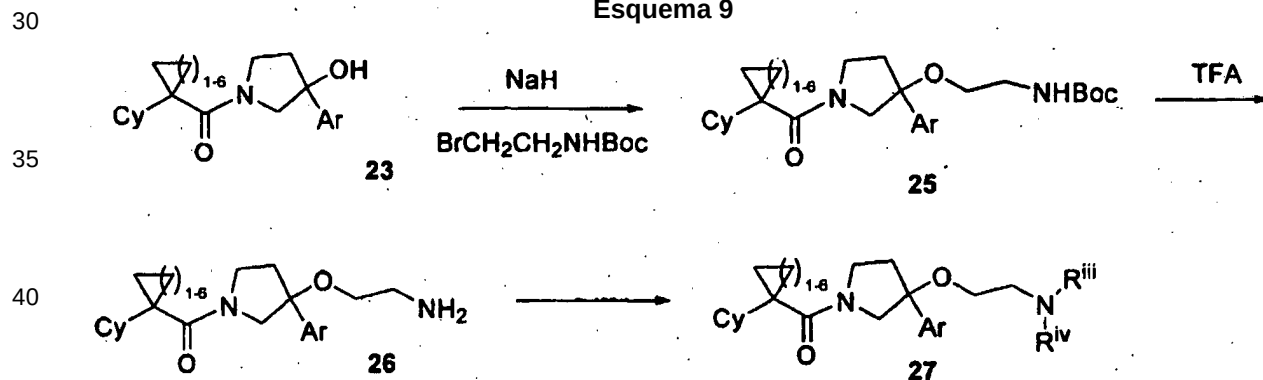
amida para proporcionar el producto acoplado **23**. El grupo hidroxilo del producto acoplado **23** puede alquilarse con 2-bromoacetato dando el compuesto **24** y el grupo *tert*-butilo de **24** puede eliminarse mediante tratamiento con TFA, seguido de una reacción de acoplamiento estándar con una variedad de aminas dando los compuestos **22**.

Esquema 8



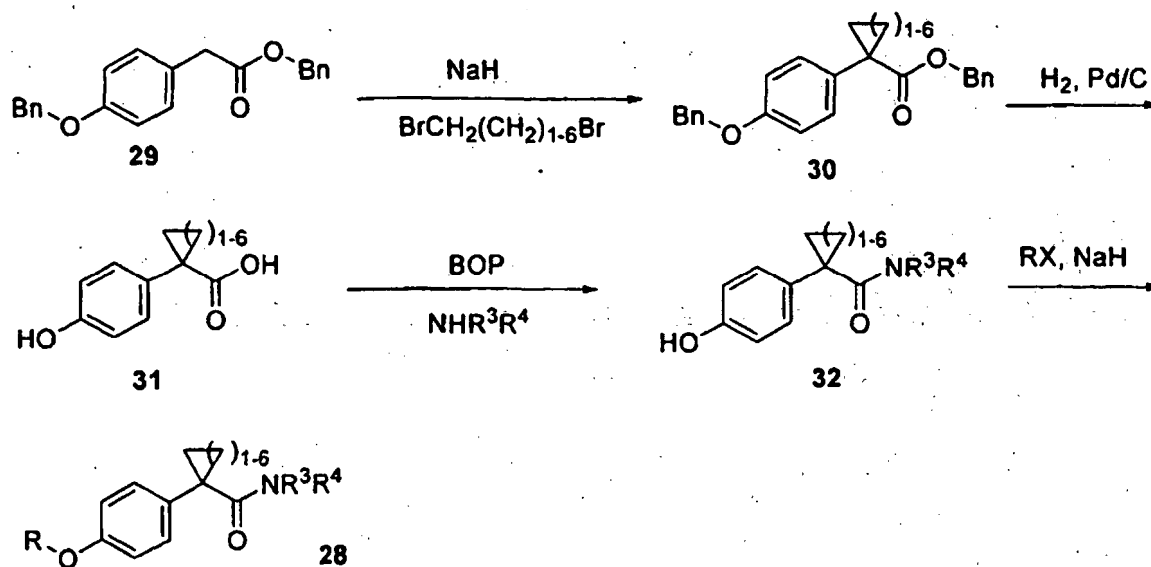
Según el Esquema 9 (Ar es, por ejemplo, arilo o heteroarilo), el grupo hidroxilo de **23** puede alquilarse con bromuro de 2-aminoetilo protegido dando el compuesto **25**. El grupo protector de **25** puede eliminarse por TFA. El grupo amino libre resultante del compuesto **26** puede convertirse en una variedad de análogos **27** por métodos conocidos para aquellos expertos en la materia.

Esquema 9



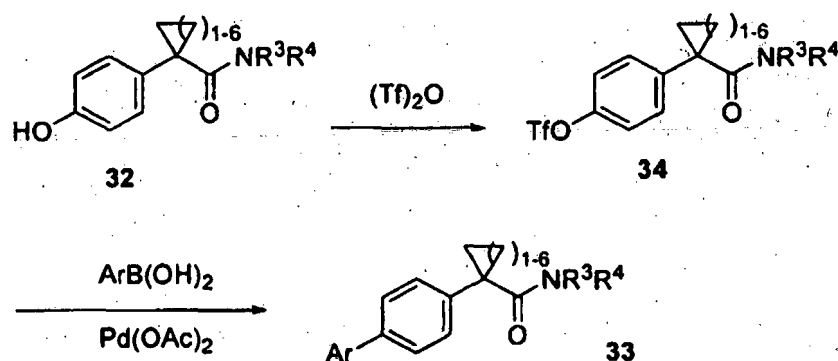
Puede prepararse una serie de compuestos **28** por el método brevemente expuesto en el Esquema 10. El compuesto **29** puede tratarse con dihaluros de alquilo tales como 1,2-dibromoetano o un reactivo similar dando el producto de cicloalquilo deseado **30**. Ambos grupos bencilo (Bn) de **30** pueden eliminarse mediante hidrogenación dando el compuesto desprotegido **31**. El tratamiento con aminas cíclicas NHR^3R^4 puede proporcionar amidas de fórmula **32**. El grupo hidroxilo libre de **32** puede convertirse en una variedad de análogos de éter **28** por métodos conocidos para aquellos expertos en la materia tales como por reacciones de sustitución empleando base (por ejemplo, NaH) y electrófilo (RX en la que R es alquilo, cicloalquilo, etc. y X es halo u otro grupo saliente).

Esquema 10



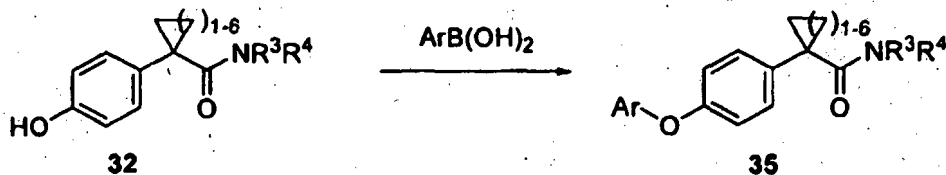
Puede prepararse una serie de compuestos **33** por el método brevemente expuesto en el Esquema 11 (Ar es, por ejemplo, arilo o heteroarilo o derivados de los mismos). El grupo hidroxilo libre de **32** puede protegerse dando **34**, que entonces pueden someterse a acoplamiento catalizado por Pd para proporcionar los compuestos **33**.

Esquema 11



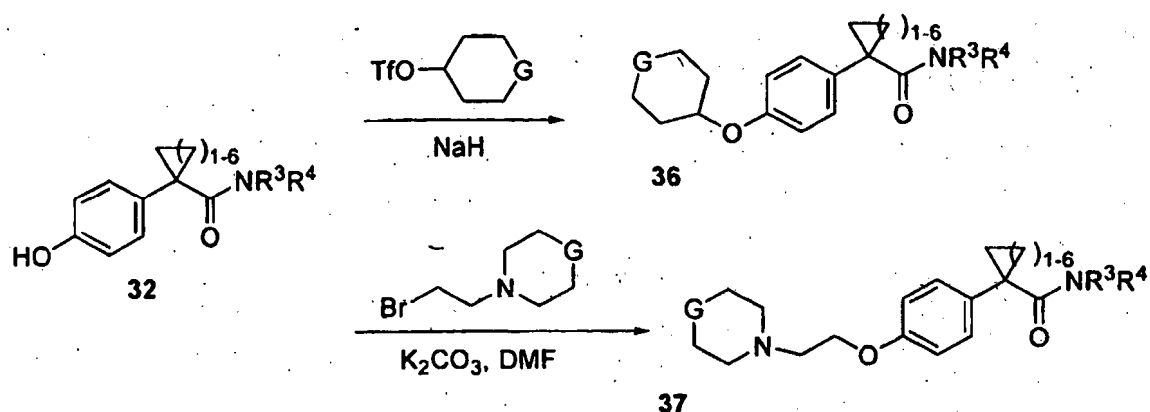
Puede prepararse una serie de compuestos **35** por el método brevemente expuesto en el Esquema 12 (Ar puede ser, por ejemplo, arilo o heteroarilo o derivados de los mismos). El grupo fenol libre de **32** puede acoplarse con ArB(OH)₂ directamente para proporcionar el producto de acoplamiento de éter de arilo o heteroarilo **35** (Bolm, C. et al. J. Org. Chem. 2005, 70, 2346).

Esquema 12



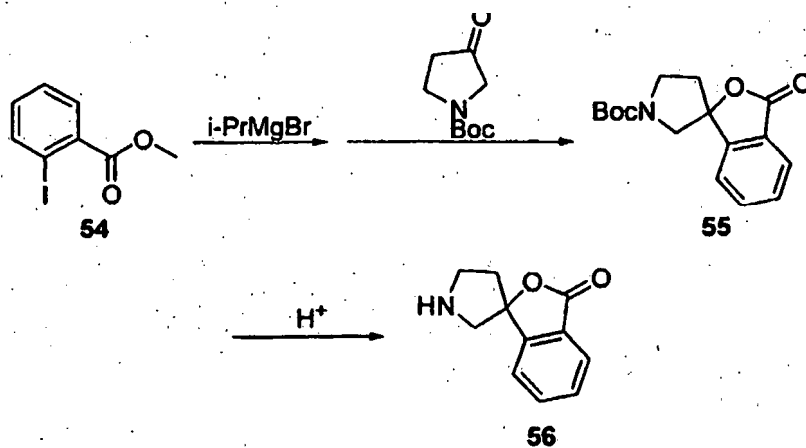
Puede prepararse una serie de compuestos de éter sustituidos con 4-heterociclo **36** y **37** por el método brevemente expuesto en el Esquema 13 (G es, por ejemplo, O, NBoc, NMe, etc.). El fenol libre de **32** puede tratarse con una variedad de triflatos de heterocicloalquilalquilo o haluros de heterocicloalquilalquilo para proporcionar compuestos de éter sustituidos con 4-heterocicloalquilo **36** y **37**, respectivamente.

Esquema 13



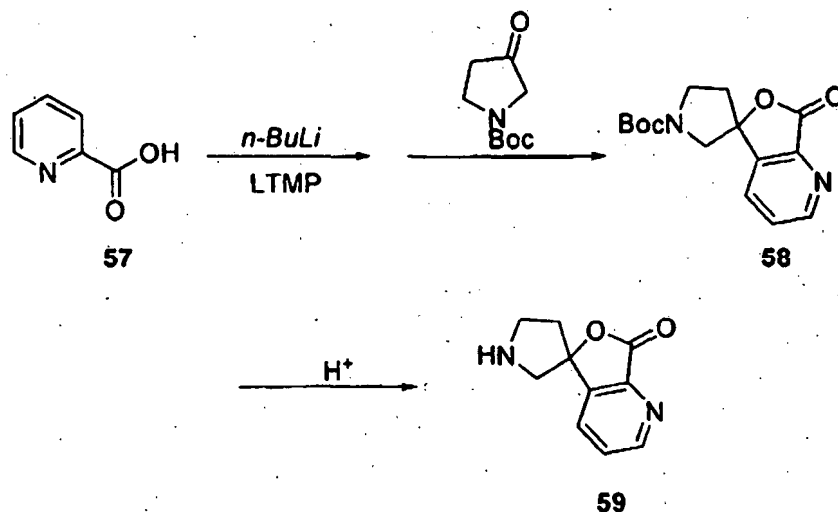
Pueden prepararse espiro-pirrolidinas **56** según el Esquema 14. El intercambio de halógeno-metal entre yoduro de arilo **54** y bromuro de isopropilmagnesio, seguido de la reacción con *N*-Boc-3-oxo-pirrolidina, proporciona la espiro-lactona **55** que tras la escisión del ácido del grupo Boc da la pirrolidina deseada **56**.

Esquema 14



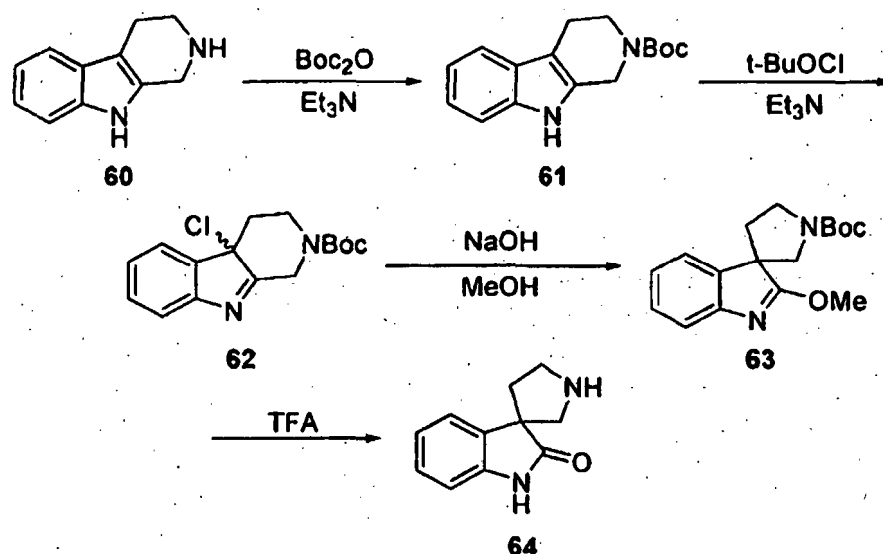
Pueden prepararse espiro-pirrolidinas **59** según el Esquema 15. La *ortho*-litiación del ácido carboxílico **57**, seguido de la reacción del organolitio resultante con *N*-Boc-3-oxo-pirrolidina, da la espiro-lactona **58**, que tras la escisión del ácido del grupo Boc proporciona la pirrolidina deseada **59**.

Esquema 15



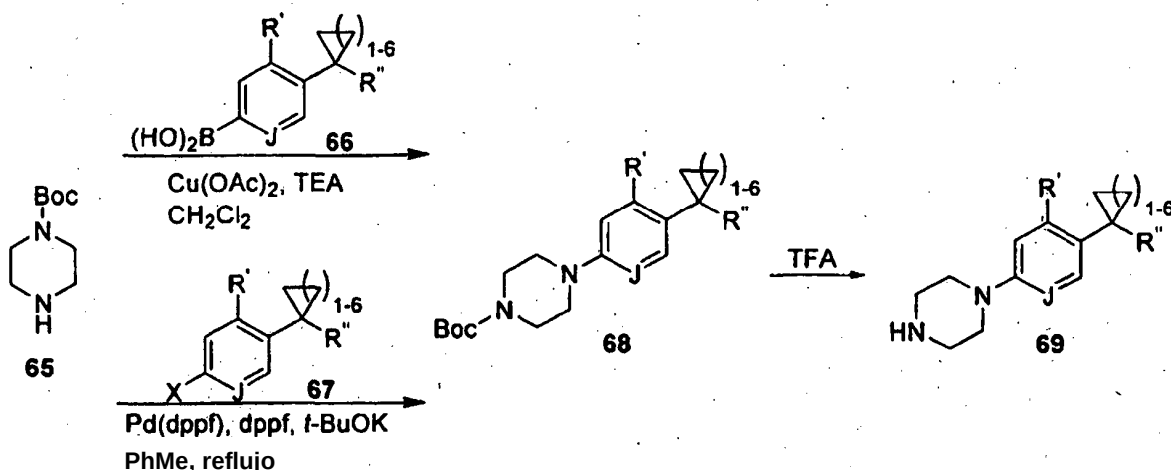
Puede prepararse la espiro-pirrolidina **64** según el método brevemente expuesto en el Esquema 16.

Esquema 16



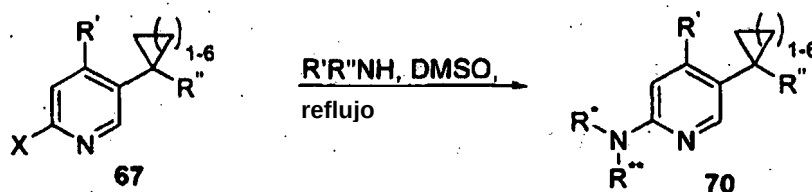
Puede prepararse una serie de productos intermedios de piperazina aromática **69** según el Esquema 17 (X es, por ejemplo, Cl, Br, I, OTf, etc.; R' es, por ejemplo, H, F, Cl, Me, CF₃, OCF₃, etc.; R'' es, por ejemplo, CO₂R, CN, C(O)NR³R⁴, etc.; R es, por ejemplo, alquilo, cicloalquilo, etc.; y J es, por ejemplo, CH o N) haciendo reaccionar Boc-piperazina **65** con una variedad de ácidos borónicos **66** bajo la catálisis de acetato de cobre (II) (Combs, A. P.; Tadesse, S.; Rafalski, M.; Haque, T. S.; Lam, P. Y. S. J. Comb. Chem. 2002, 4, 179) o con una variedad de haluros de arilo o heteroarilo **67** usando condiciones de Buchwald/Hartwig (Louie, J.; Hartwig, J. F. Tetrahedron Lett. 1995, 36, 3609 & Bolm, C. et al. J. Org. Chem. 2005, 70, 2346.). Los productos intermedios de piperazina aromática **69** también pueden prepararse mediante cierre de anillo clásico de anilinas apropiadamente sustituidas y clorhidrato de bis-(2-cloroetil)amina en presencia de base (E. Mishani, et. al. Tetrahedron Lett. 1996, 37, 319), o mediante sustitución aromática nucleófila directa de la piperazina (S. M. Dankwardt, et al., Tetrahedron Lett. 1995, 36, 4923). Después de eliminar el grupo Boc con TFA, la amina secundaria **69** puede acoplarse a cloruros de sulfonilo, cloruros de acilo, ácidos carboxílicos, haluros de alquilo, o someterse a aminación reductora usando procedimientos conocidos para aquellos expertos en la materia.

Esquema 17



Las aminas pueden acoplarse al haluro de piridilo **67** en ausencia de un catalizador de paladio calentando los dos reactivos en DMSO como se ha expuesto brevemente en el Esquema 18 (X es, por ejemplo, Cl, Br, etc.; R es, por ejemplo, H, F, Cl, Me, CF₃, OCF₃, etc.; R'' es, por ejemplo, CO₂R, CN, C(O)NR³R⁴, etc.; R es, por ejemplo, alquilo, cicloalquilo, etc.; R* y R** son, independientemente, por ejemplo, H, alquilo, cicloalquilo, etc.; von Geldern, Thomas W. et al. Biorg. & Med. Chem. Lett. 2005, 15, 195).

Esquema 18

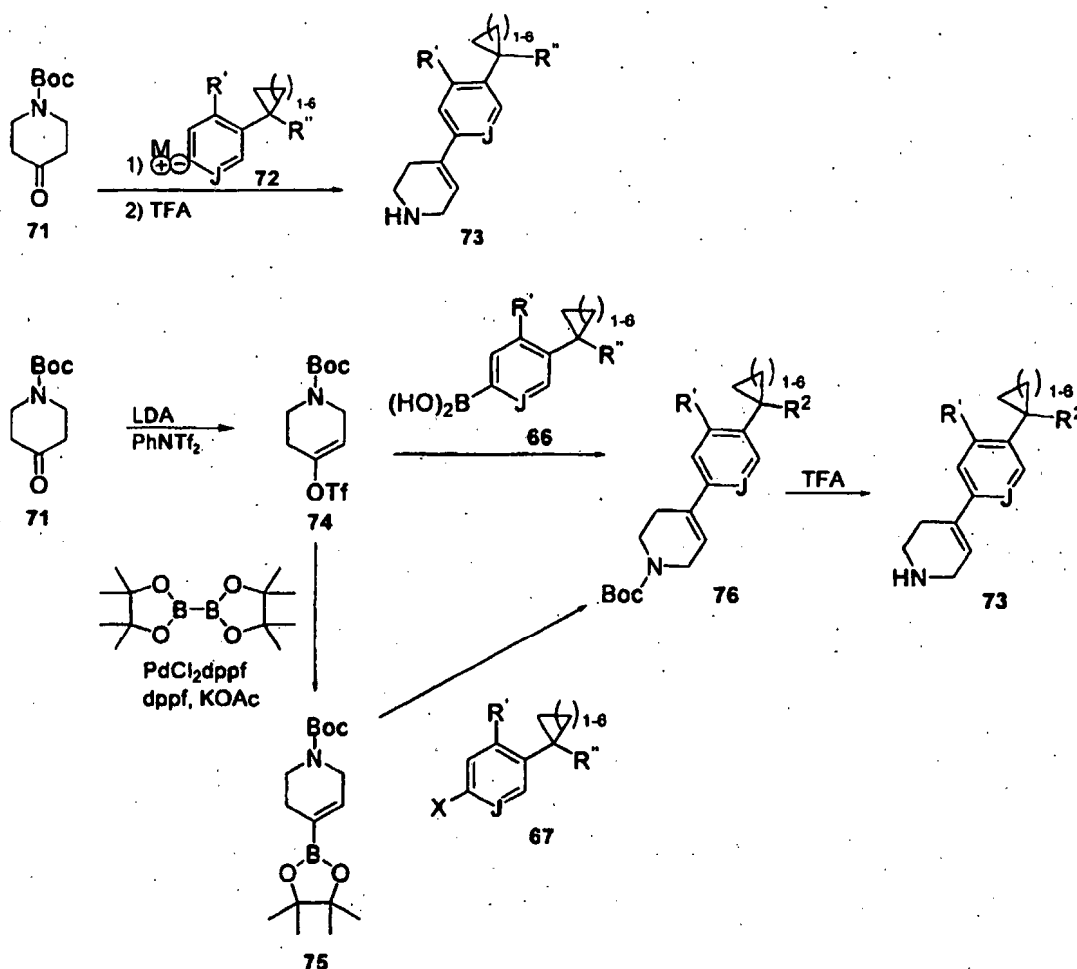


Puede prepararse una serie de ariltetrahidropiridinas **73** convirtiendo primero la *terc*-butoxicarbonil-piperid-4-ona **71** en el triflato de enol correspondiente **74** usando LDA y *N*-feniltrifluorometanosulfonamida según el Esquema 19 (M es Li, Na, MgBr; X es, por ejemplo, Cl, Br, I, OTf, etc.; R' es, por ejemplo, H, F, Cl, Me, CF₃, OCF₃, etc.; R'' es, por ejemplo, CO₂R, CN, C(O)NR³R', etc.; R es, por ejemplo, alquilo, cicloalquilo, etc.; J es CH o N). El triflato de enol puede entonces usarse directamente en una reacción de acoplamiento tipo Suzuki con una variedad de ácidos borónicos aromáticos **66** para producir las aril- o heteroaril-tetrahidropiridinas **76** (M. G. Bursavich, D. H. Rich, Org. Lett. 2001, 3, 2625). Alternativamente, el triflato de enol puede convertirse en el éster borónico de enol **75** correspondiente o ácido mediante acoplamiento mediado por paladio y a continuación acoplarse posteriormente con un haluro de arilo mediante una reacción de tipo Suzuki.

Después de la eliminación del grupo Boc del compuesto **76** con TFA, la amina secundaria **73** puede acoplarse a cloruros de sulfonilo, cloruros de acilo, ácidos carboxílicos, haluros de alquilo, o someterse a aminación reductora usando procedimientos conocidos para aquellos expertos en la materia.

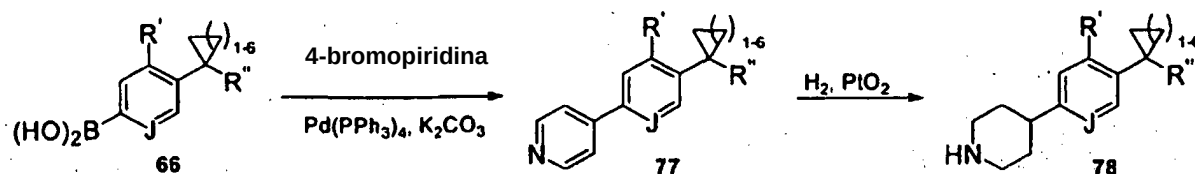
También pueden prepararse tetrahidropiridinas aromáticas **73** mediante métodos alternativos conocidos para aquellos expertos en la materia de la síntesis orgánica, tales como adición nucleófila directa de un anión arilo o heteroarilo **72** a una piperidona **71**, seguido de deshidratación y desprotección del compuesto de alcohol resultante.

Esquema 19



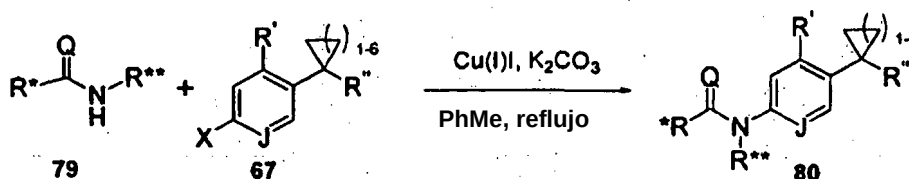
Puede prepararse una serie de derivados de piperidina aromáticos **78** según el Esquema 20 (X es, por ejemplo, Cl, Br, I, OTf, etc.; R' es, por ejemplo, H, F, Cl, Me, CF₃, OCF₃, etc.; R'' es, por ejemplo, CO₂R, CN, C(O)NR³R⁴, etc.; R es, por ejemplo, alquilo, cicloalquilo, etc.; J es CH o N) por hidrogenación catalítica de las aril- o heteroaril-tetrahidropiridinas **73** anteriormente formadas o acoplando 4-bromopiridina con un ácido borónico aromático **66** en presencia de un catalizador de paladio seguido de hidrogenación. La amina secundaria resultante **78** puede entonces acoplarse a cloruros de sulfonilo, cloruros de acilo, ácidos carboxílicos, haluros de alquilo, o someterse a aminación reductora usando procedimientos conocidos para aquellos expertos en la materia.

Esquema 20



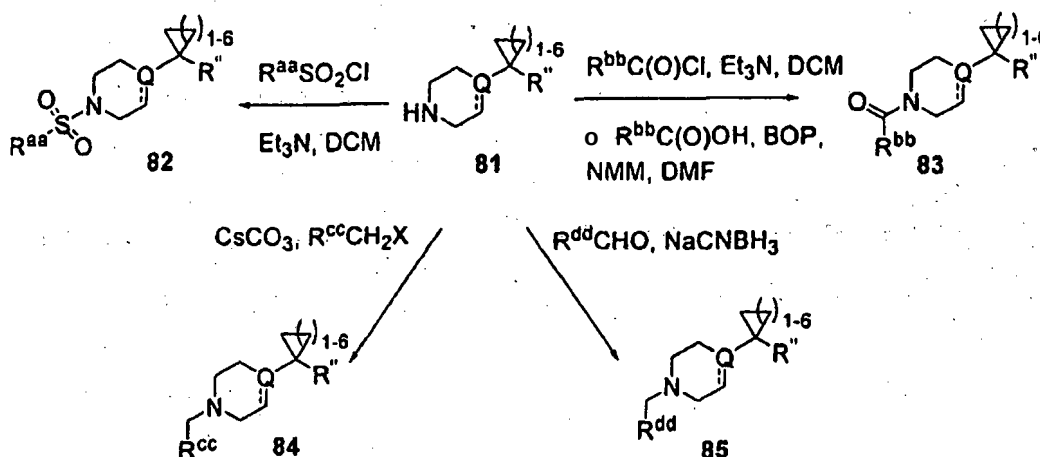
Además de usar las condiciones de Buckwald/Hartwig descritas anteriormente para formar el enlace C-N, pueden usarse reacciones de acoplamiento mediadas por cobre (I) cuando la amina está en α con respecto a un carbono sp^2 tal como en el caso de un pirrazol, oxazolidin-2-ona, 2-oxo-pirrolidina, imidazol, indazol, 1H-benzimidazol, pirid-2-ona, carbamato de *t*-butilo, etc. según el Esquema 21 (X es, por ejemplo, Cl, Br, I, OTf, etc.; Q es O, S o CH₂; R' es, por ejemplo, H, F, Cl, Me, CF₃, OCF₃, etc.; R'' es, por ejemplo, CO₂R, CN, C(O)NR³R⁴, etc.; R es, por ejemplo, alquilo, cicloalquilo, etc.; J es CH o N; -R* y R** son, independientemente, H, alquilo, cicloalquilo, etc.); Lanaven, James M. et al. J. Med. Chem. 2003, 46, 4428).

Esquema 21



Puede prepararse una serie de derivados de piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo y piperazinilo **82-85** por sulfonilación **82**, acilación **83**, alquilación **84** o aminación reductora **85** de la amina secundaria **81** como se expone brevemente a continuación en el Esquema 22 (R'' es, por ejemplo, CO₂R, CN, C(O)NR³R⁴, etc.; R es, por ejemplo, alquilo, cicloalquilo, etc.; Q es N o CH; R^{aa}, R^{bb}, R^{cc}, R^{dd} son, por ejemplo, alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y derivados de los mismos).

Esquema 22



Métodos

Los compuestos de la invención pueden modular la actividad de 11 β HSD1 y/o MR. El término "modular" pretende referirse a una capacidad para aumentar o disminuir la actividad de una enzima o receptor. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden usarse en métodos de modulación de 11 β HSD1 y/o MR poniendo en contacto la enzima o receptor con uno cualquiera o más de los compuestos o composiciones descritos en el presente

documento. Los compuestos de la presente invención pueden actuar de inhibidores de 11 β HSD1 y/o MR. Los compuestos de la invención pueden usarse para modular la actividad de 11 β HSD1 y/o MR en un individuo en necesidad de modulación de la enzima o receptor administrando una cantidad moduladora de un compuesto de la invención.

El compuesto de la invención puede usarse en métodos para inhibir la conversión de cortisona en cortisol en una célula, o inhibir la producción de cortisol en una célula, en los que la conversión en o la producción de cortisol está mediada, al menos en parte, por la actividad de 11 β HSD1. Métodos de medición de las velocidades de conversión de cortisona en cortisol y viceversa, además de métodos para medir los niveles de cortisona y cortisol en células, son rutinarios en la materia.

Los compuestos de la invención pueden usarse en métodos de aumento de la sensibilidad a la insulina de una célula poniendo en contacto la célula con un compuesto de la invención. Los métodos de medición de la sensibilidad a la insulina son rutinarios en la materia.

Los compuestos de la invención pueden usarse en métodos para tratar enfermedad asociada a actividad o expresión, que incluyen actividad anormal y expresión en exceso de 11 β HSD1 y/o MR en un individuo (por ejemplo, paciente) administrando al individuo en necesidad de tal tratamiento una cantidad o dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo. Enfermedades de ejemplo pueden incluir cualquier enfermedad, trastorno o afección que esté directa o indirectamente ligada a la expresión o actividad de la enzima o receptor. Una enfermedad asociada a 11 β HSD1 también puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o afección que pueda prevenirse, mejorarse o curarse modulando la actividad enzimática.

Ejemplos de enfermedades asociadas a 11 β HSD1 incluyen obesidad, diabetes, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hipertensión, hiperlipidemia, deterioro cognitivo, demencia, glaucoma, trastornos cardiovasculares, osteoporosis e inflamación. Otros ejemplos de enfermedades asociadas a 11 β HSD1 incluyen síndrome metabólico, diabetes de tipo 2, exceso de andrógenos (hirsutismo, irregularidad menstrual, hiperandrogenismo) y síndrome del ovario poliquístico (PCOS).

La presente invención proporciona además métodos de modulación de la actividad de MR *ex vivo* poniendo en contacto el MR con un compuesto de la invención, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, o composición de los mismos. En algunas realizaciones, la modulación puede ser inhibición. Los compuestos de la invención pueden usarse en métodos para inhibir la unión de aldosterona al MR (opcionalmente en una célula). Los métodos de medición de la actividad de MR e inhibición de la unión de aldosterona son rutinarios en la materia.

Los compuestos de la invención pueden usarse en métodos para tratar una enfermedad asociada a actividad o expresión del MR. Ejemplos de enfermedades asociadas a la actividad o expresión del MR incluyen, pero no se limitan a, hipertensión, además de patologías cardiovasculares, renales e inflamatorias tales como insuficiencia cardíaca, aterosclerosis, arteriosclerosis, enfermedad de las arterias coronarias, trombosis, angina, enfermedad vascular periférica, daño de la pared vascular, accidente cerebrovascular, dislipidemia, hiperlipoproteinemia, dislipidemia diabética, dislipidemia mixta, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, y aquellas asociadas a diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, obesidad, síndrome metabólico, resistencia a la insulina y daño general al órgano diana relacionado con aldosterona.

Como se usa en el presente documento, el término "célula" pretende referirse a una célula que está *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*. En algunas realizaciones, una célula *ex vivo* puede ser parte de una muestra de tejido escindida de un organismo tal como un mamífero. En algunas realizaciones, una célula *in vitro* puede ser una célula en un cultivo celular. En algunas realizaciones, una célula *in vivo* es una célula que vive en un organismo tal como un mamífero. En algunas realizaciones, la célula es un adipocito, una célula pancreática, un hepatocito, neurona, o célula que comprende el ojo.

Como se usa en el presente documento, el término "poner en contacto" se refiere a poner juntos los restos indicados en un sistema *in vitro* o un sistema *in vivo*. Por ejemplo, "poner en contacto" la enzima 11 β HSD1 con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo o paciente, tal como un ser humano, que tiene 11 β HSD1, además de, por ejemplo, introducir un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene la enzima 11 β HSD1.

Como se usa en el presente documento, el término "individuo" o "paciente," usados indistintamente, se refiere a cualquier animal, que incluye mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado vacuno, ovejas, caballos o primates, y lo más preferentemente seres humanos.

Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal que está siendo buscada en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano por un investigador, veterinario, doctor médico u otro profesional clínico, que incluye una o más de las siguientes:

(1) prevenir la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede tener predisposición a la enfermedad, afección o trastorno pero todavía no experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad (ejemplos no limitantes son prevenir síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperlipidemia, diabetes de tipo 2, exceso de andrógenos (hirsutismo, irregularidad menstrual, hiperandrogenismo) y síndrome del ovario poliquístico (PCOS);

(2) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, detener adicionalmente el desarrollo de la patología y/o sintomatología) tal como inhibir el desarrollo de síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperlipidemia, diabetes de tipo 2, exceso de andrógenos (hirsutismo, irregularidad menstrual, hiperandrogenismo) o síndrome del ovario poliquístico (PCOS), estabilizar la carga viral en el caso de una infección viral; y

(3) mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, invertir la patología y/o sintomatología) tal como disminuir la gravedad de síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperlipidemia, diabetes de tipo 2, exceso de andrógenos (hirsutismo, irregularidad menstrual, hiperandrogenismo) y síndrome del ovario poliquístico (PCOS), o reducir la carga viral en el caso de una infección viral.

Formulaciones farmacéuticas y formas de dosificación

Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de fórmula I pueden administrarse en forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones pueden prepararse de un modo muy conocido en la técnica farmacéutica, y pueden administrarse mediante una variedad de vías, que dependen de si se desea tratamiento local o sistémico y del área que va a tratarse. La administración puede ser tópica (incluyendo oftálmica y a las membranas mucosas que incluye administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, que incluye por nebulizador; intratraqueal, intranasal, epidérmica y transdérmica), ocular, oral o parenteral. Métodos para la administración ocular pueden incluir administración tópica (colirios), inyección subconjuntiva, pericocular o intravitreal o introducción por catéter con balón o insertos oftálmicos quirúrgicamente dispuestos en el saco conjuntival. La administración parenteral incluye inyección intravenosa, intrarterial, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular o infusión; o administración intracraneal, por ejemplo, intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede estar en forma de una única dosis en bolo, o puede ser, por ejemplo, por una bomba de perfusión continua. Las composiciones farmacéuticas y formulaciones para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, esprays, líquidos y polvos. Pueden ser necesarios o deseables vehículos farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo o aceitosas, espesantes y similares.

La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, uno o más de los compuestos de la invención anteriores en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. En la preparación de las composiciones de la invención, el principio activo normalmente se mezcla con un excipiente, se diluye con un excipiente o se encierra dentro de un vehículo tal en forma de, por ejemplo, una cápsula, sobre, papel u otro recipiente. Si el excipiente sirve de diluyente, puede ser un material sólido, semi-sólido o líquido, que actúa de vehículo, excipiente o medio para el principio activo. Así, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas para chupar, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, disoluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta el 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, disoluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

En la preparación de una formulación el compuesto activo puede molerse para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinarse con los otros componentes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, puede molerse a un tamaño de partícula inferior a 200 de malla. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula puede ajustarse moliendo para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, aproximadamente 40 de malla.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábica, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; emulsionantes y agentes de suspensión; agentes conservantes tales como metil- y propilhidroxi-benzoatos; edulcorantes; y aromatizantes. Las composiciones de la invención pueden formularse de manera que se proporcione liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo después de la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica.

Las composiciones pueden formularse en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosificación de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 mg, más normalmente aproximadamente 10 a aproximadamente 30 mg, del principio activo. La expresión "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas

adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

El compuesto activo puede ser eficaz con respecto a un amplio intervalo de dosificación y se administra generalmente en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto en realidad administrada normalmente se determinará por un médico, según las circunstancias relevantes, que incluyen la afección que va a tratarse, la vía de administración elegida, el actual compuesto administrado, la edad, peso y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se refiere a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el principio activo normalmente se dispersa uniformemente en toda la composición de manera que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide entonces en formas de dosificación unitaria del tipo descrito anteriormente que contiene, por ejemplo, de 0,1 a aproximadamente 500 mg del principio activo de la presente invención.

Los comprimidos o píldoras de la presente invención pueden recubrirse o combinarse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporciona la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interna y de dosificación externa, estando el último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden separarse por una capa entérica que sirve para resistir a la disgregación en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o sea de liberación retardada. Puede usarse una variedad de materiales para tales capas entéricas o recubrimientos, incluyendo tales materiales varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como Shellac, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que los compuestos y composiciones de la presente invención pueden incorporarse para administración por vía oral o mediante inyección incluyen disoluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas o de aceite, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, además de elixires y vehículos farmacéuticos similares.

Composiciones para inhalación o insuflación incluyen disoluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se ha descrito arriba. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por la vía oral o respiratoria nasal para efecto local o sistémico. Las composiciones pueden nebulizarse por uso de gases inertes. Las disoluciones nebulizadas pueden respirarse directamente del dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador puede unirse a una tienda facial, o máquina de respiración con presión positiva intermitente. Pueden administrarse composiciones en disolución, suspensión o polvo por vía oral o nasalmente de dispositivos que administran la formulación en un modo apropiado.

La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que se administre, el fin de la administración, tal como profilaxis o terapia, el estado del paciente, el modo de administración y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones pueden administrarse a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis eficaces dependerán de la condición de enfermedad que está tratándose, además de por el criterio del profesional clínico que atiende dependiendo de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, peso y condición general del paciente, y similares.

Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en forma de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones pueden esterilizarse por técnicas de esterilización convencionales, o pueden esterilizarse por filtración. Las disoluciones acuosas pueden envasarse para su uso como tales, o liofilizarse, siendo la preparación liofilizada combinada con un vehículo acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones de compuesto normalmente estará entre 3 y 11, más preferentemente de 5 a 9, y lo más preferentemente de 7 a 8. Se entenderá que el uso de ciertos de los excipientes, vehículos o estabilizadores anteriores producirá la formación de sales farmacéuticas.

La dosificación terapéutica de los compuestos de la presente invención puede variar según, por ejemplo, el uso particular para el que se hace el tratamiento, el modo de administración del compuesto, la salud y afección del paciente, y el criterio del médico que receta. La proporción o concentración de un compuesto de la invención en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de varios factores que incluyen dosificación, características químicas (por ejemplo, hidrofobia) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden proporcionarse en una disolución de tampón fisiológica acuosa que contiene de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10 % en peso/volumen del compuesto para administración parenteral. Algunos intervalos de

dosis típicos son de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Es probable que la dosificación dependa de variables tales como el tipo y grado de la progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su vía de administración. Dosis eficaces pueden extrapolarse de curvas de dosis-respuesta derivadas de los sistemas de prueba *in vitro* o de modelo animal.

Los compuestos de la invención también pueden formularse en combinación con uno o más principios activos adicionales que pueden incluir cualquier agente farmacéutico tal como agentes antivirales, anticuerpos, supresores inmunitarios, agentes antiinflamatorios y similares.

Compuestos marcados y métodos de ensayo

Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos radiomarcados de la invención que serían útiles no solo en la obtención de radio-imágenes, sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar y cuantificar la enzima en muestras de tejido, que incluyen humanas, y para identificar ligandos por unión de la inhibición de un compuesto radiomarcado. Por consiguiente, la presente invención incluye ensayos enzimáticos que contienen tales compuestos radiomarcados.

La presente invención incluye adicionalmente compuestos isotópicamente marcados de la invención. Un compuesto "isotópicamente" o "radio-marcado" es un compuesto de la invención en el que uno o más átomos son reemplazados o sustituidos con un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico normalmente encontrado en la naturaleza (es decir, que existen de forma natural). Radionúclidos adecuados que pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, ^2H (también escrito D por deuterio), ^3H (también escrito T por tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I y ^{131}I . El radionúclido que se incorpora en los presentes compuestos radiomarcados dependerá de la aplicación específica de ese compuesto radiomarcado. Por ejemplo, para el marcado de receptores *in vitro* y ensayos de competición, los compuestos que incorporan ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S o serán generalmente los más útiles. Para aplicaciones de obtención de radio-imágenes, ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br o ^{77}Br serán generalmente los más útiles.

Se entiende que un "compuesto radio-marcado" o "marcado" es un compuesto que ha incorporado al menos un radionúclido. En algunas realizaciones, el radionúclido está seleccionado del grupo que consiste en ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S y ^{82}Br .

Métodos sintéticos para incorporar radio-isótopos en compuestos orgánicos son aplicables a compuestos de la invención y son muy conocidos en la técnica.

Un compuesto radiomarcado de la invención puede usarse en un ensayo de cribado para identificar/evaluar compuestos. En términos generales, un compuesto recientemente sintetizado o identificado (es decir, compuesto de prueba) puede evaluarse para su capacidad para reducir la unión del compuesto radiomarcado de la invención a la enzima. Por consiguiente, la capacidad de un compuesto de prueba para competir con el compuesto radiomarcado para unirse a la enzima directamente se correlaciona con su afinidad de unión.

Kits

La presente invención también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de enfermedades asociadas a 11βHSD1 o trastornos, obesidad, diabetes y otras enfermedades citadas en el presente documento que incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Tales kits pueden incluir adicionalmente, si se desea, uno o más de diversos componentes farmacéuticos del kit convencional, tales como, por ejemplo, recipientes con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, recipientes adicionales, etc., como será rápidamente evidente para aquellos expertos en la materia. En el kit también pueden incluirse instrucciones, bien como prospectos o bien como etiquetas, que indican cantidades de los componentes que van a administrarse, pautas para la administración y/o pautas para mezclar los componentes.

La invención se describirá en mayor detalle a modo de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen para fines ilustrativos, y no pretenden limitar de ninguna manera la invención. Aquellos expertos en la materia reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse para dar esencialmente los mismos resultados.

EJEMPLOS

En los siguientes ejemplos, los Ejemplos 1-4, 6-8, 10-14, 17-20, 22-49, 52, 53, 57-81, 148, 149, 155, 271, 273-277, 283, 286, 288-290, 347-375, 377-389, 433-441, 543, 569-573, 628-637 y 645-647 se proporcionan para referencia solo y no forman parte de la presente invención.

Ejemplo 1**(3S)-1-((1-(4-Clorofenil)ciclopropil)carbonil)pirrolidin-3-ol**

A una disolución de ácido 1-(4-clorofenil)ciclopropanocarboxílico (50 mg, 0,25 mmoles), (3S)-pirrolidin-3-ol (24,4 mg, 0,28 mmoles) y BOP (116,0 mg, 0,26 mmoles) en 0,4 ml de DMF se añadió base de Hünig (0,066 ml, 0,38 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se purificó directamente por HPLC prep. para proporcionar (3S)-1-((1-(4-clorofenil)ciclopropil)carbonil)pirrolidin-3-ol (20 mg). CL-EM: m/z 266,0 (M+H)⁺; 553,1 (2M+Na)⁺.

Ejemplo 2**(3S)-1-[(1-Fenilciclopropil)carbonil]pirrolidin-3-ol**

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 1. CL-EM: m/z 232,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 3**(3R)-1-[(1-Fenilciclopropil)carbonil]pirrolidin-3-ol**

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 1. CL-EM: m/z 232,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 4**1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-2-fenilpirrolidina**

A una disolución de 30 mg de ácido 1-(4-clorofenil)ciclopropanocarboxílico y 81 mg de reactivo BOP en 0,5 ml de cloruro de metileno se añadieron 27 mg de 2-fenilpirrolidina, seguido de la adición de 53 ul de base de Hünig. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 horas y se purificó directamente por columna ultrarrápida usando etilo/hexano como disolvente eluyente para proporcionar la 1-[[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil]-2-fenilpirrolidina deseada. CL-EM (ESI): 326,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 5**1'-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidina]**

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4.

Ejemplo 6**1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-3-fenilpiperidina**

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. (ESI): 340,1 (M+H)⁺. Cal. EM: 339,1 EM (ESI): (M+H)⁺ = 340,1.

Ejemplo 7**1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-4-fenilpiperidin-4-carbonitrilo**

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. (ESI): 365,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 8**1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-4-fenoxipiperidina**

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. (ESI): 356,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 9**1'-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-1-metilespiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona**

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. (ESI): 395,1 (M+H⁺).

Ejemplo 10

1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-4-fenilpiperidin-4-ol

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. (ESI): 356,1 (M+H⁺).

Ejemplo 11

3-(1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]piperidin-4-il)benzoato de metilo

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. (ESI): 398,1 (M+H⁺).

Ejemplo 12

4-Bencil-1-[[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil]piperidin-4-ol

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. (ESI): 370,1 (M+H⁺).

Ejemplo 13

4-(4-*terc*-Butil-1,3-tiazol-2-il)-1-[[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil]piperidina

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. (ESI): 403,1 (M+H⁺).

Ejemplo 14

4-(1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]piperidin-4-il)benzoato de metilo

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. (ESI): 398,1 (M+H⁺).

Ejemplo 15

1'-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]espiro[indol-3,4'-piperidin]-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. (ESI): 467,1 (M+H⁺).

Ejemplo 16

1'-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-2,3-dihidro-1H-espiro[isoquinolina-4,4'-piperidina]

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 1. (ESI): 381,1 (M+H⁺).

Ejemplo 17

8-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-3-fenil-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 1. (ESI): 395,1 (M+H⁺).

Ejemplo 18

1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidina

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. (ESI): 408,1 (M+H⁺).

Ejemplo 19**1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-4-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)piperidina**

5 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 1. (ESI): 423,1 (M+H⁺).

Ejemplo 20**7-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-2,7-diazaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

10 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 1. EM (ESI): (M+Na)⁺ = 441,2, 363,0 (M⁻Bu).

Ejemplo 21**1'-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-1H-espiro[isoquinolina-4,4'-piperidin]-2(3H)-carboxilato de *terc*-butilo**

20 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 1. (ESI): 481,2 (M+H⁺).

Ejemplo 22**7-[[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil]-2,7-diazaespiro[3,5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo**

25 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 1. (ESI): 405,1 (M+H⁺), 349,1 (M⁻Bu).

Ejemplo 23**4-(1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]pirrolidin-3-il)piridina**

30 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 1. CL-EM (ESI): 327,1 (M+H⁺).

Ejemplo 24**4-((3S)-1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]pirrolidin-3-il)piridina**

40 Este compuesto se obtuvo por purificación por HPLC quiral de 4-(1-[[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil]pirrolidin-3-il)piridina del Ejemplo 23. CL-EM (ESI): 327,0 (M+H⁺).

Ejemplo 25**4-((3R)-1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]pirrolidin-3-il)piridina**

45 Este compuesto se obtuvo por purificación por HPLC quiral de 4-(1-[[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil]pirrolidin-3-il)piridina. CL-EM (ESI): 327,0 (M+H⁺).

Ejemplo 26**1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-3-fenilpirrolidina**

50 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM (ESI): 326,1 (M+H⁺).

Ejemplo 27**2-(1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]pirrolidin-3-il)pirazina**

60 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM (ESI): 328,0 (M+H⁺).

Ejemplo 28**3-(1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]pirrolidin-3-il)piridina**

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM (ESI): 327,0 (M+H⁺).

5 **Ejemplo 29**

(3R)-1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-3-fenilpirrolidina

10 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM (ESI): 326,0 (M+H⁺).

Ejemplo 30

3-(3-Clorofenil)-1-[[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil]pirrolidina

15 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM (ESI): 360,0 (M+H⁺).

Ejemplo 31

1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidina

20 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM (ESI): 394,0 (M+H⁺).

25 **Ejemplo 32**

2-(1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]pirrolidin-3-il)piridina

30 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM (ESI): 327,1 (M+H⁺).

Ejemplo 33

1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-3-fenilpirrolidin-3-ol

35 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 1. CL-EM (ESI): 342,1 (M+H⁺).

40 **Ejemplo 34**

1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-3-(2-naftil)pirrolidina

45 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM (ESI): 376,1 (M+H⁺).

Ejemplo 35

3-Bencil-1-[[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil]pirrolidina

50 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM (ESI): 340,1 (M+H⁺).

Ejemplo 36

1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-3-(fenilsulfonil)pirrolidina

55 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM (ESI): 390,1 (M+H⁺).

60 **Ejemplo 37**

2-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-5-(4-fluorofenil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano

65 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 1. CL-EM (ESI): 371,1 (M+H⁺).

Ejemplo 38**1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-3-(4-fenoxifenil)pirrolidina**

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM (ESI): 418,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 39**(3S,4R)-1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-4-fenilpirrolidin-3-carboxilato de metilo**

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM (ESI): 384,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 40**1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-3-(4-metoxifenil)pirrolidina**

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM: m/z 356,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 41**1-((1-(4-Clorofenil)ciclopropil)carbonil)-3-(4-trifluorofenil)pirrolidina**

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM: m/z 394,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 42**3-(4-Clorofenil)-1-[[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil]pirrolidina**

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM: m/z 360,0 (M+H)⁺; 382,0 (M+Na)⁺.

Ejemplo 43**4-(1-[[1-(2,4-Diclorofenil)ciclopropil]carbonil]pirrolidin-3-il)piridina**

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM: m/z 361,0 (M+); 384,0 (M+Na)⁺.

Ejemplo 44**4-(1-[[1-(4-Metoxifenil)ciclopropil]carbonil]pirrolidin-3-il)piridina**

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM: m/z 323,1 (M+H)⁺; 345,0 (M+Na)⁺.

Ejemplo 45**4-(1-[[1-(4-Metilfenil)ciclopropil]carbonil]pirrolidin-3-il)piridina**

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM: m/z 307,1 (M+H)⁺; 329,1 (M+Na)⁺.

Ejemplo 46**1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-4-fenilpiperidina**

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM: m/z 340,1 (M+H)⁺; 362,1 (M+Na)⁺; 701,2 (2M+Na)⁺.

Ejemplo 47

3-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidrobenzo[f]isoquinolina

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM: (M+H)⁺ = 366,0/368,1.

Ejemplo 48**2-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-benzo[e]isoindol**

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM: (M+H)⁺ = 352,1/354,0.

Ejemplo 49**2-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-1,2,3,3a,8,8a-hexahidroindeno[1,2-c]pirrol**

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM: (M+H)⁺ = 338,0/340,0.

Ejemplo 50**1'-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidina]**

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM: (M+H)⁺ = 366,1/368,1.

Ejemplo 52**3-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina**

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM: (M+H)⁺ = 367,1/369,1.

Ejemplo 53**2-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino[1,2-a]indol**

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4, CL-EM: (M+H)⁺ = 353,1/355,1

Ejemplo 54**1'-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]espiro[cromeno-2,4'-piperidina]**

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4, CL-EM: (M+H)⁺ = 380,1/382,1.

Ejemplo 55**1'-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]**

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4, CL-EM: (M+H)⁺ = 36,8,1./3619,2.

Ejemplo 56**1'-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona**

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4, CL-EM: (M+H)⁺ = 381,0/383,0.

Ejemplo 57**8-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-2,8-diazaespiro[4.5]decan-3-ona**

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4, CL-EM: (M+H)⁺

= 333,0/335,1.

Ejemplo 58

5 2-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4.

Ejemplo 59

10

6-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4, CL-EM: (M+H)⁺ = 318,0/320,0.

15

Ejemplo 60

1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]indolina

20

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4, CL-EM: (M+H)⁺ = 298,0/300,0.

Ejemplo 61

25

2-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]isoindolina

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4, CL-EM: (M+H)⁺ = 298,0/300,0.

30

Ejemplo 62

8-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona

35

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4, CL-EM: (M+H)⁺ = 410,1/412,1.

Ejemplo 63

4-Benciliden-1-[[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil]piperidina

40

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4, CL-EM: (M+H)⁺ = 352,1/354,1.

Ejemplo 64

45

1'-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-1,4'-bipiperidina

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4, CL-EM: (M+H)⁺ = 347,2/349,2.

50

Ejemplo 65

4-(1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]piperidin-4-il)piridina

55

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4, CL-EM: (M+H)⁺ = 341,1/343,1.

Ejemplo 66

60

1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-3-(4-fluorofenil)pirrolidina

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4, CL-EM: (M+H)⁺ = 344,1/346,1.

65

Ejemplo 67

1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-3-(3-fluorofenil)pirrolidina

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4, CL-EM: (M+H)⁺ = 344,1/346,1.

Ejemplo 68

N-(1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]piperidin-4-il)-N-fenilpropanamida

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4, CL-EM: (M+H)⁺ = 411,2/413,2.

Ejemplo 69

2-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]octahidropirrol[1,2-a]pirazina

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4, CL-EM: (M+H)⁺ = 305,2/307,1.

Ejemplo 70

4-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]piperazin-1-carbaldehído

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4, CL-EM: (M+H)⁺ = 293,1/295,1.

Ejemplo 71

4-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-2-metil-1-fenilpiperazina

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4, CL-EM: (M+H)⁺ = 355,2/357,2.

Ejemplo 72

1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-4-(piridin-4-ilmetil)piperazina

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4, CL-EM: (M+H)⁺ = 356,1/358,1.

Ejemplo 73

1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-4-(2-tienilsulfonil)piperazina

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4, CL-EM: (M+H)⁺ = 411,0/412,9.

Ejemplo 74

2-(1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]piperidin-3-il)etanol

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4, CL-EM: (M+H)⁺ = 308,1/310,0.

Ejemplo 75

2-(1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]piperidin-4-il)etanol

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4, CL-EM: (M+H)⁺ = 308,1/310,0.

Ejemplo 76

1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-4-(4-fluorofenil)piperidina

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4, CL-EM: (M+H)⁺

= 358,1/360,1.

Ejemplo 77

5 4-(4-Clorofenil)-1-[[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4, CL-EM: (M+H)⁺ = 372,1/374,1.

10 Ejemplo 78

(1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]piperidin-2-il)metanol

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4, CL-EM: (M+H)⁺ = 294,1/296,1.

Ejemplo 79

20 2-(1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]pirrolidin-2-il)etanol

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4, CL-EM: (M+H)⁺ = 294,1/296,1.

Ejemplo 80

25 ((2S)-1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]pirrolidin-2-il)metanol

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4, CL-EM: (M+H)⁺ = 280,1/282,1.

30 Ejemplo 81

((2R)-1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]pirrolidin-2-il)metanol

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4, CL-EM: (M+H)⁺ = 280,0/282,0.

Ejemplo 82

40 1,1-Dióxido de 1'-[[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil]espiro[1,2-bencisotiazol-3,3'-pirrolidina]

Etapas 1: Síntesis de N-(terc-butil)bencenosulfonamida

A una disolución de cloruro de bencenosulfonilo (722 µl, 0,00566 moles), carbonato de potasio (0,939 g, 0,00679 moles) en acetonitrilo (15 ml, 0,29 moles) se añadió *terc*-butilamina (0,652 ml, 0,00623 moles). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 30 minutos, seguido por filtración y concentración. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo, y la disolución resultante se lavó con agua, a continuación con salmuera, a continuación se secó con MgSO₄ seguido de concentración. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 40 % de AcOEt en hexanos dando el compuesto deseado (1,21 g, rendimiento del 85 %). EM (ESI): 236,0 (M+Na⁺).

Etapas 2: Síntesis de 2-(1-bencil-3-hidroxipirrolidin-3-il)-N-(terc-butil)bencenosulfonamida

A una disolución de N-(*terc*-butil)bencenosulfonamida (536 mg, 0,00251 moles) en éter (10 ml, 0,1 moles) se añadió 1,7 M de *terc*-butil-litio en pentano (4,4 ml) bajo nitrógeno a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 Celsius durante 15 min, a continuación a 0 Celsius durante 1 hora, y a continuación se enfrió a -78 Celsius de nuevo. Se añadió una disolución de 1-bencilpirrolidin-3-ona (400,0 mg, 0,002283 moles) en éter (3 ml) a la disolución anterior. La disolución de reacción se agitó a -78 Celsius durante 2 horas, a continuación se extinguió con disolución acuosa saturada de NH₄Cl, y a continuación se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, a continuación se secó sobre MgSO₄. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice con 30 % de AcOEt en hexanos dando el compuesto deseado (350 mg, rendimiento del 39 %). EM (ESI): 389,1 (M+H⁺).

Etapas 3: Síntesis de 1,1-dióxido de 1'-bencilespiro[1,2-bencisotiazol-3,3'-pirrolidina]

A una disolución de 2-(1-bencil-3-hidroxipirrolidin-3-il)-N-(*terc*-butil)bencenosulfonamida (350 mg, 0,00090 moles) en acetonitrilo (15 ml, 0,29 moles) se añadieron yoduro de sodio (418 mg, 0,00279 moles) y clorotrimetilsilano (0,354 ml, 0,00279 moles). La mezcla de reacción se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante 1 hora y a continuación se

enfrió a temperatura ambiente, a continuación se extinguió con disolución acuosa al 10 % de tiosulfato de sodio (10 ml), y a continuación se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, a continuación salmuera, y a continuación se secó sobre MgSO_4 seguido por filtración. El filtrado se concentró dando el compuesto deseado (170 mg, rendimiento del 60 %). EM (ESI): 315,0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Etapas 4: Síntesis de 1,1-dióxido de espiro[1,2-bencisotiazol-3,3'-pirrolidina]

A una disolución de 1,1-dióxido de 1'-bencilespiro[1,2-bencisotiazol-3,3'-pirrolidina] (170 mg, 0,00054 moles) en metanol se añadieron negro de Pd (150 mg) y ácido fórmico (0,2 ml, 0,005 moles). La mezcla de reacción resultante se sometió a reflujo durante la noche, a continuación se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se filtró y se concentró dando el compuesto deseado (50 mg, rendimiento del 42 %). EM (ESI): 225,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Etapas 5: Síntesis de 1,1-dióxido de 1'-[[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil]spiro[1,2-bencisotiazol-3,3'-pirrolidina]

A una disolución de ácido 1-(4-clorofenil)ciclopropanocarboxílico (40,0 mg, 0,000203 moles) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml, 0,006 moles) a 0 Celsius se añadieron 1,1-dióxido de espiro[1,2-bencisotiazol-3,3'-pirrolidina] (45,6 mg, 0,000203 moles) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (99,0 mg, 0,000224 moles). La mezcla de reacción se agitó durante 3 minutos, a continuación se añadió N,N-diisopropiletilamina (88,6 μl , 0,000508 moles). La disolución se agitó a continuación a t.a. durante la noche. El material en bruto se purificó por HPLC prep dando el compuesto deseado. EM (ESI): 404,0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Ejemplo 83

1'-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Etapas 1: Síntesis de 3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato de terc-butilo

A una disolución de 2-yodobenzoato de metilo (0,952 ml, 0,00648 moles) en tetrahidrofurano (10 ml, 0,1 moles) a -40 Celsius se añadió 1,0 M de bromuro de isopropilmagnesio en tetrahidrofurano (7,6 ml), y la mezcla se agitó a -40 Celsius durante 1 hora. Se añadió una disolución de 3-oxopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1000 mg, 0,005 moles) en THF (2 ml) a la mezcla anterior, la mezcla resultante se calentó a continuación a t.a. y continuó agitándose a t.a. durante 2 horas. La reacción se inactivó con una pequeña cantidad de salmuera, a continuación se extrajo con acetato de etilo, y a continuación se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice con 40 % de AcOEt en hexanos dando el compuesto deseado (0,9 g, rendimiento del 60 %). EM (ESI): 312,0 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

Etapas 2: Síntesis de clorhidrato de 3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Se añadió 3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (900 mg, 0,003 moles) a 4 M de HCl en 1,4-dioxano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 min y a continuación se concentró dando el producto deseado (660 mg, rendimiento del 95 %). EM (ESI): 190,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Etapas 3: Síntesis de 1'-[[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 82 (Etapas 5). EM (ESI): 368,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Ejemplo 84

1'-[[1-(4-(Piridin-2-iloxi)fenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el Ejemplo 83. EM (ESI): 427,1 ($\text{M} + \text{H}^+$) 449,1 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

Ejemplo 85

1'-[[1-(4-Clorofenil)ciclobutil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el Ejemplo 83. EM (ESI): 382,1 ($\text{M} + \text{H}^+$)

Ejemplo 86

1'-[[1-(4-Metilfenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el Ejemplo 83. EM (ESI): 348,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Ejemplo 87**1'-[[1-(4-Metoxifenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el Ejemplo 83. EM (ESI): 364,1 (M+H⁺).

Ejemplo 88**1'-[[1-(2,4-Diclorofenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el Ejemplo 83. EM (ESI): 402,0 (M+H⁺).

Ejemplo 89**1'-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidina]***Etapas 1: Síntesis de 1-bencil-3-[2-(hidroximetil)fenil]pirrolidin-3-ol*

A una disolución de (2-yodofenil)metanol (5,88 g, 0,0251 moles) en tetrahidrofurano (40 ml, 0,5 moles) a -78 Celsius se añadió 1,600 M de n-butil-litio en hexano (31,7 ml). La mezcla se agitó a -4 Celsius durante 1 hora, a continuación se enfrió a -78 Celsius. Se añadió una disolución de 1-bencilpirrolidin-3-ona (3,67 ml, 0,0228 moles) en THF (2 ml) a la mezcla anterior, y la mezcla resultante se agitó a -78 Celsius durante 2 horas. La reacción se inactivó con una pequeña cantidad de salmuera, a continuación se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice con 70 % de AcOEt en hexanos dando el compuesto deseado (3,5 g, rendimiento del 54 %). EM (ESI): 284,1 (M + H⁺).

Etapas 2: Síntesis de 1'-bencil-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidina]

Se añadió azodicarboxilato de dietilo (4,44 ml, 0,0282 moles) en 1 ml de THF a una mezcla de 1-bencil-3-[2-(hidroximetil)fenil]pirrolidin-3-ol (3,50 g, 0,0124 moles) y trifetilfosfina (7,40 g, 0,0282 moles) en tetrahidrofurano (50 ml, 0,6 moles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La disolución de reacción se concentró y el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice con 50 % de AcOEt en hexanos dando el compuesto deseado (1,5 g, rendimiento del 46 %). EM (ESI): 266,1 (M+H⁺).

Etapas 3: Síntesis de 3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidina]

A una disolución de 1'-bencil-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidina] (200 mg, 0,0008 moles) en metanol (10 ml) se añadió Pd/C (150 mg) y la suspensión se hidrogenó bajo H₂ (50 psi) durante la noche. La mezcla se filtró y a continuación se concentró dando el compuesto deseado (110 mg, rendimiento del 92 %). EM (ESI): 176,1 (M+H⁺).

Etapas 4: Síntesis de 1'-[[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidina]

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 82 (Etapas 5). EM (ESI): 354,1 (M+H⁺).

Ejemplo 90**1'-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona***Etapas 1: Síntesis de 7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona*

Se añadió una disolución de 2,2,6,6-tetrametil-piperidina (0,820 ml, 0,00486 moles) en tetrahidrofurano (5 ml, 0,06 moles) a -75 Celsius a 1,600 M de n-butil-litio en hexano (4,05 ml). Después de agitarse la mezcla durante 15 min, se añadió una disolución de ácido 2-piridincarboxílico (199 mg, 0,00162 mmoles). La mezcla resultante se agitó a -75 Celsius durante 10 minutos, a continuación a -20 Celsius durante 30 minutos. A continuación se añadió una disolución de 3-oxopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (250 mg, 0,0013 moles) en THF (2 ml) a la mezcla anterior. La mezcla de reacción continuó agitándose a -20 Celsius durante 20 minutos, a continuación se calentó a t.a. y a continuación se agitó durante 1 hora adicional. La mezcla de reacción se inactivó con agua, a continuación se concentró para eliminar THF, y a continuación se acidificó a pH ~1 usando disolución acuosa de HCl 6 M, y a continuación se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla resultante se extrajo con cloruro de metileno. La fase acuosa se concentró y el residuo se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice con 10 % de metanol en cloruro de metileno dando el compuesto deseado. EM (ESI): 190,9 (M+H⁺).

Etapas 2: Síntesis de 1'-[[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil]-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 82 (Etapas 5). EM (ESI): 369,0 (M+H⁺).

Ejemplo 91

1'-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a Ejemplo 90. EM (ESI): 369,0 (M + H⁺)

Ejemplo 92

1'-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-1H-espiro[furo[3,4-c]piridin-3,3'-pirrolidin]-1-ona

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos al Ejemplo 90. EM (ESI): 369,0 (M+H⁺)

Ejemplo 93

1'-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona

Etapas 1: Síntesis de 1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolina-2-carboxilato de terc-butilo

A una disolución de 2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina (500 mg, 0,003 moles) en cloruro de metileno (10 ml, 0,2 moles) se añadieron dicarbonato de di-*terc*-butilo (697 mg, 0,00319 moles) y N,N-diisopropiletilamina (0,607 ml, 0,00348 moles). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La disolución de reacción se diluyó con AcOEt, a continuación se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO₃, a continuación se secó con MgSO₄, y a continuación se concentró dando el compuesto deseado (780 mg, rendimiento del 100 %). EM (ESI): 273,0 (M+H⁺).

Etapas 2: Síntesis de 2-metoxi-1'H-espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato de terc-butilo

A una disolución de 1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolina-2-carboxilato de *terc*-butilo (780 mg, 0,0029 moles) en cloruro de metileno (15 ml, 0,23 moles) se añadió trietilamina (0,439 ml, 0,00315 moles). La disolución se agitó a 5 Celsius bajo oscuridad y nitrógeno. A la disolución anterior con agitación se añadió gota a gota una disolución de hipoclorito de *terc*-butilo (0,373 ml, 0,00329 moles) en CCl₄ (5 ml) a 5 Celsius. La mezcla se agitó a 5 Celsius hasta que la CCF mostró que el material de partida se había consumido.

La mezcla anterior se añadió a continuación a una disolución de hidróxido sódico (1,146 g, 0,02864 moles) en metanol (50 ml, 1 mol) a reflujo. La mezcla de reacción resultante estuvo a reflujo durante la noche y a continuación se concentró. El residuo se diluyó con AcOEt y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, a continuación se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice con 50 % de AcOEt en hexanos dando el compuesto deseado (660 mg, rendimiento del 76 %). EM (ESI): 303,0 (M+H⁺)

Etapas 3: Síntesis de espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona

Se mezcló 2-metoxi-1'H-espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (660 mg, 0,0022 moles) con ácido trifluoroacético (1 ml) y agua (18 ml), y la mezcla se agitó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió a continuación a temperatura ambiente, a continuación se ajustó a condición básica (pH~10) usando hidróxido de amonio, y a continuación se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica de la extracción se secó con MgSO₄, a continuación se concentró dando el producto deseado (350 mg, rendimiento del 85 %). EM (ESI): 189,0 (M+H⁺)

Etapas 4: Síntesis de 1'-[[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil]espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 82 (Etapas 5). EM (ESI): 367,0 (M+H⁺).

Ejemplo 94

(1R)-1'-[[1-[4-(1H-Pirazol-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Etapas A: 1-[4-(1H-Pirazol-1-il)fenil]ciclopropanocarboxilato de butilo

Una mezcla de 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxilato de butilo (297,2 mg, 1,0 mmoles), pirazol (102,1 mg, 1,5 mmoles), yoduro de cobre (9,6 mg, 0,050 mmoles), N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina (11,0 μl, 0,103 mmoles) y fosfato

de potasio (430,0 mg, 2,026 mmoles) en tolueno (2,0 ml) se desaireó y se cargó con nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante la noche. Se añadió acetato de etilo (10 ml) a la mezcla. La mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de Celite, y a continuación se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida dando 1-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]ciclopropanocarboxilato de butilo.

Etapas B: Ácido 1-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]ciclopropanocarboxílico:

Se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml) a 1-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]ciclopropanocarboxilato de butilo (60 mg) en cloruro de metileno (1,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y a continuación se concentró dando un producto en bruto que se usó directamente en la reacción de la siguiente etapa sin más purificación.

Etapas C: (1R)-1'-([1-[4-(1H-Pirazol-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona:

Se añadió 4-metilmorfolina (55 µl, 0,50 mmoles) a una mezcla de ácido 1-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]ciclopropanocarboxílico (0,10 mmoles), diclorhidrato de 3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona (0,026 g, 0,10 mmoles) y BOP (0,057 g, 0,11 mmoles) en DMF (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, a continuación se ajustó para ser ácida (pH = 2,0) con TFA, y a continuación se diluyó con DMF (0,8 ml). La disolución resultante se purificó por una CL prep-EM seguido de HPLC quiral dando (1R)-1'-([1-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona (30 %). EM (ESI): (M+H)⁺ = 401,1

Ejemplo 95

(1R)-1'-([1-[4-(Difluorometoxi)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Etapas A: Ácido 1-[4-(difluorometoxi)fenil]ciclopropanocarboxílico.

Se añadió hidróxido sódico [disolución acuosa al 50 % (3,20 g)] a una mezcla de [4-(difluorometoxi)fenil]acetronitrilo (1,00 g, 5,4 mmoles), cloruro de benciltriethylamonio (0,10 g, 0,4 mmoles) y 1-bromo-2-cloro-etano (1,58 g, 11,0 mmoles) a 50 °C durante la noche. A continuación se añadió 1,2-etanodiol (10,00 ml) a la mezcla, y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla se vertió a continuación en agua con hielo (30 ml) y la mezcla resultante se extrajo a continuación con éter etílico (2x10 ml). La fase acuosa se acidificó (pH = 2) con disolución acuosa de HCl 1 N, y a continuación se extrajo con acetato de etilo (4x15 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), a continuación se secó sobre Na₂SO₄, a continuación se filtró y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo fue el producto deseado que se usó directamente en la reacción de la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas B: (1R)-1'-([1-[4-(Difluorometoxi)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona.

Se añadió BOP (0,18 g, 0,42 mmoles) a una mezcla de ácido 1-[4-(difluorometoxi)fenil]ciclopropanocarboxílico (0,10 g, 0,46 mmoles) y diclorhidrato de 3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona (0,10 g, 0,38 mmoles) en DMF (2,5 ml). Después de 5 min, se añadió 4-metilmorfolina (0,2 ml, 2,0 mmoles) a la mezcla. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, a continuación se ajustó para ser ácida (pH = 2,0) con TFA, y a continuación se purificó por CL prep-EM dando la sal de TFA de 1'-([1-[4-(difluorometoxi)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona. La sal purificada se neutralizó por una adición de disolución acuosa de NaHCO₃ (7,5 %). La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se concentró dando 1'-([1-[4-(difluorometoxi)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona. El estereoisómero deseado se aisló por columna quiral proporcionando (1R)-1'-([1-[4-(difluorometoxi)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona (49,5 mg, 31 %).

Ejemplo 96

(1R)-1'-([1-(6-Fenilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Etapas 1. 3-Oxo-1'H, 3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato de bencilo

A una disolución de 2-yodobenzoato de metilo (8,8 ml, 0,060 moles) en THF (300 ml) a -60 °C se añadió lentamente una disolución de bromuro de isopropilmagnesio en THF (1,0 M, 66,0 ml), y la mezcla se agitó por debajo de -50 °C durante 1 h. Se añadió una disolución de 3-oxopirrolidin-1-carboxilato de bencilo (11,0 g, 0,05 moles) en THF (20,0 ml) a la mezcla anterior y la mezcla de reacción se agitó por debajo de -20 °C durante 2 h. La reacción se inactivó por una adición de disolución acuosa saturada de NH₄Cl, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo varias veces. El extracto combinado se lavó con agua seguido de salmuera, a continuación se secó y a continuación se concentró. El producto se purificó por CombiFlash usando hexano/acetato de etilo.

Etapas 2. Ácido (1S)-(+)-10-canforsulfónico-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Se añadió paladio sobre carbono (10 %, 0,5 g) a una disolución de 3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato de bencilo (5,0 g, 15,5 mmoles) en metanol (100 ml) y la mezcla se agitó bajo balón de hidrógeno durante 4 h (completitud por HPLC). El disolvente de la mezcla se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en acetonitrilo (200 ml), y a continuación se añadió lentamente ácido (1S)-(+)-10-canforsulfónico (3,6 g, 15,5 mmoles) en acetonitrilo (20 ml) a 50 °C. El sólido formado se filtró y se secó dando el producto deseado. CL-EM: 190,1 (M+H)⁺.

Etapas 3: 1-(6-Fenilpiridin-3-il)ciclopropanocarboxilato de etilo

Se añadió carbonato sódico (42,4 mg, 0,400 mmoles) en agua (0,20 ml) a una mezcla de 1-(6-cloropiridin-3-il)ciclopropanocarboxilato de etilo (45,1 mg, 0,200 mmoles), ácido fenilborónico (24,4 mg, 0,200 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (7,15 mg) en tolueno (200,0 µl) y etanol (100,0 µl). La mezcla resultante se irradió por microondas a 120 °C durante 15 minutos. A continuación se añadió acetato de etilo (5 ml) a la mezcla. La mezcla resultante se lavó con agua seguido de salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, a continuación se filtró, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo/hexano dando 1-(6-fenilpiridin-3-il)ciclopropanocarboxilato de etilo.

Etapas 4: Ácido 1-(6-fenilpiridin-3-il)ciclopropanocarboxílico.

Se añadió hidróxido de litio, monohidratado (0,016 g, 0,37 mmoles) a 1-(6-fenilpiridin-3-il)ciclopropanocarboxilato de etilo (50,0 mg, 0,19 mmoles) en metanol (1,5 ml) y agua (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, a continuación se ajustó para ser ácida (pH = 5) con disolución acuosa de HCl 1 N, y a continuación se concentró dando un producto en bruto que se usó directamente en la reacción de la siguiente etapa sin más purificación.

Etapas 5: (1R)-1'-[[1-(6-Fenilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

A continuación se acopló ácido 1-(6-fenilpiridin-3-il)ciclopropanocarboxílico con la sal del ácido (1S)-(+)-10-canforsulfónico de (1R)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona usando procedimientos análogos a aquellos del Ejemplo 83 dando (1R)-1'-[[1-(6-Fenilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona. EM (ESI): (M+H)⁺ = 411,1

Ejemplo 97

1'-[[1-(6-Fenilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el Ejemplo 96. Rendimiento: 40 %. EM (ESI): (M+H)⁺ = 412,1

Ejemplo 98

(1R)-1'-[[1-(4-Pirrolidin-1-ilfenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Etapas 1: 1-(4-Pirrolidin-1-ilfenil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxilato de *terc*-butilo (297,1 mg, 1,0 mmoles), pirrolidina (100,0 µl, 1,2 mmoles), *terc*-pentóxido de sodio (154,2 mg, 1,40 mmoles), [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (24,5 mg, 0,030 mmoles) y 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno (16,6 mg, 0,030 mmoles) se desaireó a vacío y a continuación se cargó con nitrógeno. A la mezcla se añadió tolueno (2,0 ml). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante la noche. Después de enfriarse, la mezcla se vertió en agua con hielo y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (4 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, a continuación se secó sobre Na₂SO₄, a continuación se filtró, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo/hexano proporcionando 1-(4-pirrolidin-1-ilfenil)ciclopropanocarboxilato de *terc*-butilo.

Etapas 2: (1R)-1'-[[1-(4-Pirrolidin-1-ilfenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona.

El material anterior de 1-(4-pirrolidin-1-ilfenil)ciclopropanocarboxilato de *terc*-butilo se trató con TFA en cloruro de metileno para eliminar el grupo *terc*-butilo, el ácido resultante se acopló a continuación con diclorhidrato de 3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona usando procedimientos análogos a aquellos para el Ejemplo 94 proporcionando (1R)-1'-[[1-(4-pirrolidin-1-ilfenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona. EM (ESI): (M+H)⁺ = 404,1

Ejemplo 99

(1R)-1'-[[1-(4-Pirrolidin-1-ilfenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el Ejemplo 96. Rendimiento: 7 %. EM (ESI): $(M+H)^+ = 403,1$

5 Ejemplo 100

(1R)-1'-{[1-(6-Pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Etapa 1: 1-(6-Pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropanocarboxilato de etilo

Una mezcla de 1-(6-cloropiridin-3-il)ciclopropanocarboxilato de etilo (69,8 mg, 0,309 mmoles) y pirrolidina (250,0 µl, 3,0 mmoles) en un tubo cerrado se calentó a 100 °C durante 4 horas. Entonces la pirrolidina en exceso en la mezcla se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por columna de cromatografía ultrarrápida proporcionando 1-(6-pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropanocarboxilato de etilo.

Etapa 2: (1R)-1'-{[1-(6-Pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

El material anterior de 1-(6-pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropanocarboxilato de etilo se trató con LiOH en metanol proporcionando el ácido correspondiente, que a continuación se acopló con diclorhidrato de 3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona usando procedimientos análogos a aquellos para el Ejemplo 96 proporcionando (1R)-1'-{[1-(6-pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona. EM (ESI): $(M+H)^+ = 405,1$

25 Ejemplo 101

(1R)-1'-{[1-(6-Pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el Ejemplo 96. Rendimiento: 54 %. EM (ESI): $(M+H)^+ = 404,2$

30 Ejemplo 102

(1R)-1'-{[1-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Etapa 1: 1-[4-(2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (297,2 mg, 1,0 mmoles), 2-oxo-1,3-oxazolidina (1,2 mmoles), yoduro de cobre (I) (20,0 mg, 0,1 mmoles), (trans)-ciclohexano-1,2-diamina (22,8 mg, 0,2 mmoles) y carbonato de potasio (300,0 mg, 2,17 mmoles) se desaireó a vacío y a continuación se cargó con nitrógeno. A la mezcla se añadió tolueno (2,0 ml). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante la noche. A continuación se añadió acetato de etilo (10 ml) a la mezcla. La mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de Celite, y el sólido se lavó con acetato de etilo adicional. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo/hexano proporcionando 1-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo.

Etapa 2: (1R)-1'-{[1-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Se convirtió 1-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]ciclopropanocarboxilato de t-butilo en el compuesto final usando los procedimientos análogos a aquellos para el Ejemplo 96. EM (ESI): $(M+H)^+ = 419,1$

55 Ejemplo 103

(1R)-1'-{[1-[4-(2-Oxopirrolidin-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Etapa A: 1-(4-(2-Oxopirrolidin-1-il)fenil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (297,2 mg, 1,0 mmoles), 2-oxo-pirrolidina (1,2 mmoles), yoduro de cobre (I) (20,0 mg, 0,1 mmoles), (trans)-ciclohexano-1,2-diamina (22,8 mg, 0,2 mmoles) y carbonato de potasio (300,0 mg, 2,17 mmoles) se desaireó a vacío y a continuación se cargó con nitrógeno. A la mezcla se añadió tolueno (2,0 ml). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante la noche. A continuación se añadió acetato de etilo (10 ml) a la mezcla. La mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de Celite, y el sólido se lavó con acetato de etilo adicional. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo/hexano proporcionando 1-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)fenil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo.

Etapa B: (1R)-1'-([1-[4-(2-Oxopirrolidin-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Se convirtió 1-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]ciclopropanocarboxilato de *tert*-butilo en el compuesto final usando los procedimientos análogos a aquellos para el Ejemplo 96. EM (ESI): (M+H)⁺ = 425,1

Ejemplo 104

1'-([1-[4-(2-Feniletoksi)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona:

Etapa 1.

Se mezclaron ácido 1-(4-hidroxifenil)ciclopropano-carboxílico (0,19 g, 1,0 mmoles), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (0,24 g, 1,0 mmoles) y N,N-dimetilformamida (1,5 ml) con agitación a temperatura ambiente durante diez minutos. A la mezcla, con agitación, se añadió diclorhidrato de 3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona (0,47 g, 1,0 mmoles), seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,55 ml, 3,2 mmoles). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante la noche. A continuación, la reacción se inactivó con agua, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con disolución saturada de KH₂PO₄ (x2), agua (x1), disolución saturada de NaHCO₃ (x2), agua (x1) y salmuera (x1) sucesivamente; a continuación se secó sobre Na₂SO₄; y a continuación se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se secó adicionalmente bajo alto vacío, y se obtuvo el producto deseado (0,43 g).

Etapa 2.

Una mezcla de 1'-([1-(4-hidroxifenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona (15 mg, pureza: 80 %, 0,034 mmoles), (2-yodoetil)-benceno (12 mg, 0,051 mmoles) y yoduro de tetra-n-butilamonio (1 mg, 0,003 mmoles) y carbonato de cesio (28 mg, 0,086 mmoles) en sulfóxido de dimetilo (0,3 ml) se agitó a t.a. durante la noche. A continuación, el producto deseado se obtuvo a partir de la mezcla por HPLC prep (0,24 mg). CL-EM: m/z 455,1 (M+H)⁺; 477,0 (M+Na)⁺.

Ejemplo 105

1'-([1-[4-[(1-Metilciclopropil)metoxi]fenil]ciclopropil]-carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Se mezclaron 1'-([1-(4-Hidroxifenil)ciclopropil]-carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona (8,2 mg, 0,023 mmoles), trietilamina (3,6 ul, 0,026 mmoles), trifenilfosfina (15 mg, 0,056 mmoles) y azodicarboxilato de diisopropilo (11 ul, 0,056 mmoles) en tetrahidrofurano (0,2 ml) a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la mezcla, con agitación, se añadió (1-metilciclopropil)metanol (4,8 mg, 0,056 mmoles). La mezcla resultante se agitó a continuación a temperatura ambiente durante la noche. El producto deseado se obtuvo a partir de la mezcla por HPLC prep (5,8 mg, 59 %). CL-EM: m/z 419,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 106

1'-([1-[4-[(2-Fluorobencil)oxi]fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 104. CL-EM: m/z 459,2 (M+H)⁺; 481,3 (M+Na)⁺.

Ejemplo 107

1'-([1-[4-(Quinolin-2-ilmetoxi)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 104. CL-EM: m/z 492,3 (M+H)⁺; 514,2 (M+Na)⁺.

Ejemplo 108

1'-([1-[4-[(3-Fluorobencil)oxi]fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 104. CL-EM: m/z 459,2 (M+H)⁺; 481,1 (M+Na)⁺.

Ejemplo 109

1'-([1-[4-(1,3-Benzotiazol-2-ilmetoxi)fenil]ciclopropil]-carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-

ona

Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 105. CL-EM: m/z 498,2 (M+H)⁺; 520,1 (M+Na)⁺.

Ejemplo 110

1'-[1-(4-{[3,5-Bis(trifluorometil)bencil]oxi}fenil)-ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona:

Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 104 CL-EM: m/z 577,2 (M+H)⁺; 599,2 (M+Na)⁺.

Ejemplo 111

1'-[1-(4-[2-(4-Fluorofenil)etoxi]fenil)ciclopropil]-carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona:

Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 104. CL-EM: m/z 473,2 (M+H)⁺; 495,1 (M+Na)⁺.

Ejemplo 112

4-[(4-{1-[(3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil}fenoxi)metil]benzonitrilo

Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 104. CL-EM: m/z 466,2 (M+H)⁺; 488,2 (M+Na)⁺.

Ejemplo 113

1'-[1-(4-Fenoxifenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Una mezcla de ácido 1-(4-fenoxifenil)ciclopropanocarboxílico (15 mg, 0,059 mmoles), diclorhidrato de 3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona (16 mg, 0,059 mmoles), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (27,4 mg, 0,062 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (36 µl, 0,21 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A continuación, el producto deseado se obtuvo a partir de la mezcla por HPLC prep (6,2 mg, 25 %). CL-EM: m/z 427,1 (M+H)⁺; 449,1 (M+Na)⁺.

Ejemplo 114

(1R)-1'-[1-[4-(Piridin-4-ilmetoxi)fenil]ciclopropil]-carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona:

Etapas 1.

Una mezcla de ácido 1-(4-hidroxifenil)ciclopropanocarboxílico (0,20 g, 1,1 mmoles), ácido [(1S,4R)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]hept-1-il]metanosulfónico - sal de (1R)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona (0,47 g, 1,1 mmoles), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (0,55 g, 1,2 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,49 ml, 2,8 mmoles) en cloruro de metileno (3 ml) se agitó a t.a. durante la noche. A continuación, la reacción se inactivó con agua, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con disolución acuosa de HCl 1 N(x2), agua y salmuera sucesivamente; a continuación se secó sobre Na₂SO₄; y a continuación se filtró. El filtrado se concentró proporcionando el producto deseado (0,35 g, rendimiento: 89 %).

Etapas 2.

Una mezcla de (1R)-1'-[1-(4-hidroxifenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona (15 mg, 0,043 mmoles), bromhidrato de 4-(bromometil)piridina (13 mg, 0,052 mmoles), carbonato de cesio (56 mg, 0,17 mmoles) y yoduro de tetra-n-butilamonio (1,6 mg, 0,004 mmoles) en sulfóxido de dimetilo (0,3 ml) se agitó a t.a. durante la noche. A continuación, el producto deseado se obtuvo a partir de la mezcla por HPLC prep (10,0 mg, rendimiento: 53 %). CL-EM: m/z 441,1 (M+H)⁺; 463,1 (M+Na)⁺.

Ejemplo 115

(1R)-1'-[1-[4-(Piridin-2-ilmetoxi)fenil]ciclopropil]-carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 114. CL-EM: m/z 441,2 (M+H)⁺; 463,3 (M+Na)⁺.

Ejemplo 116**(1R)-1'-[1-(4-Piridin-4-ilfenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona***Etapas 1.*

Una mezcla de ácido 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxílico (1,0 g, 4,1 mmoles), ácido [(1S,4R)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]hept-1-il]metanosulfónico - sal de (1R)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona (1:1) (1,7 g, 4,1 mmoles), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (1,8 g, 4,1 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (1,8 ml, 10 mmoles) en cloruro de metileno (7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A continuación, la mezcla se diluyó con acetato de etilo. La disolución resultante se lavó con disolución saturada de KH_2PO_4 (x2), agua, disolución saturada de NaHCO_3 , agua y salmuera sucesivamente; a continuación se secó sobre Na_2SO_4 ; y a continuación se filtró. El filtrado se concentró proporcionando el producto (1,5 g).

Etapas 2.

Una mezcla de (1R)-1'-[1-(4-bromofenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona (25 mg, 0,061 mmoles), 4-(tributylestannil)piridina (24 mg, 0,067 mmoles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (3 mg, 0,003 mmoles), tri-*tert*-butilfosfina (1,5 mg, 0,007 mmoles) y fluoruro de potasio (12 mg, 0,20 mmoles) en tetrahidrofurano (0,3 ml) se irradió en microondas a 90 °C durante 15 minutos. A continuación, el producto deseado se obtuvo de la mezcla por HPLC prep (3,2 mg, rendimiento: 13 %). CL-EM: m/z 411,1 (M+H)⁺; 433,0 (M+Na)⁺.

Ejemplo 117**(1R)-1'-[1-(4-Ciclopropilfenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 116. CL-EM: m/z 374,1 (M+H)⁺; 396,1 (M+Na)⁺.

Ejemplo 118**(1R)-1'-[1-(2-Fluoro-4-piridin-2-ilfenil)ciclopropil]-carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona***Etapas 1.*

Una mezcla de ácido 1-(4-cloro-2-fluorofenil)ciclopropanocarboxílico (0,15 g, 0,7 mmoles), ácido [(1S,4R)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]hept-1-il]metanosulfónico - sal de (1R)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona (1:1) (0,29 g, 0,7 mmoles), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (0,34 g, 0,77 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,43 ml, 2,4 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla se diluyó con acetato de etilo. La disolución resultante se lavó con disolución saturada de NaHCO_3 , agua, disolución de HCl 1 N, agua y salmuera sucesivamente; a continuación se secó sobre Na_2SO_4 ; y a continuación se filtró. El filtrado se concentró proporcionando el producto deseado (275 mg).

Etapas 2.

Una mezcla de (1R)-1'-[1-(4-cloro-2-fluorofenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona (20 mg, pureza: 80 %, 0,04 mmoles), 2-(tributylestannil)-piridina (17 mg, 0,046 mmoles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (2 mg, 0,002 mmoles), tri-*tert*-butilfosfina (0,8 mg, 0,004 mmoles) y carbonato de cesio (16 mg, 0,05 mmoles) en 1,4-dioxano (0,5 ml) se irradió en microondas a 100 °C durante 30 minutos. El producto se obtuvo a partir de la mezcla por prep-HPLC. CL-EM: m/z 429,2 (M+H)⁺; 451,1 (M+Na)⁺.

Ejemplo 119**(1R)-1'-[1-[4-[(E)-2-(4-Metilfenil)vinil]fenil]-ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Una mezcla de (1R)-1'-[1-(4-bromofenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona (25 mg, 0,061 mmoles), ácido [(E)-2-(4-metilfenil)vinil]borónico (11 mg, 0,067 mmoles), tri-*tert*-butilfosfina (1,5 mg, 0,007 mmoles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (3 mg, 0,003 mmoles), fluoruro de potasio (12 mg, 0,2 mmoles) en tetrahidrofurano (0,4 ml) se irradió en microondas a 90 °C durante 20 minutos. El producto deseado se obtuvo a partir de la mezcla por HPLC prep (13,7 mg, rendimiento: 50 %). CL-EM: m/z 450,2 (M+H)⁺; 472,2 (M+Na)⁺.

Ejemplo 120**(1R)-1'-[1-[4-(2-Piridin-2-iletoxi)fenil]ciclopropil]-carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Se mezclaron (1R)-1'-[[1-(4-hidroxifenil)-ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona (15 mg, 0,043 mmoles), azodicarboxilato de diisopropilo (20 µl, 0,10 mmoles) y trifenilfosfina (24 µl, 0,10 mmoles) en tetrahidrofurano (0,2 ml) a temperatura ambiente durante 5 minutos. A la mezcla, con agitación, se añadió 2-(2-piridil)etanol (13 mg, 0,10 mmoles). La mezcla resultante se agitó a continuación a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, el producto deseado se obtuvo a partir de la mezcla por HPLC prep (6,4 mg, rendimiento: 33 %). CL-EM: m/z 455,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 121

1'-([1-[4-(2-Piridin-2-iletoxi)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 105. CL-EM: m/z

Ejemplo 122

(1R)-1'-([1-[4-[(E)-2-Piridin-4-ilvinil]fenil]ciclopropil]-carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Una mezcla de catalizador POPd1 (CombiPhos Catalysts, Inc) (2 mg), (1R)-1'-[[1-(4-bromofenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona (15 mg, 0,036 mmoles), 4-vinilpiridina (19 mg, 0,18 mmoles), carbonato de potasio (5,5 mg, 0,04 mmoles) en N,N-dimetilformamida (0,3 ml) se irradió en microondas a 135 °C durante 30 minutos. A continuación, el producto deseado se obtuvo a partir de la mezcla por HPLC prep seguido por HPLC quiral (13 mg, 82 %). CL-EM: m/z 437,2 (M+H)⁺; 459,2 (M+Na)⁺.

Ejemplo 123

(1R)-1'-([1-[4-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Etapas 1a: Síntesis de ácido 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxílico

Se añadieron 2-(4-bromofenil)acetonitrilo (10,0 g, 0,0510 moles), 1-bromo-2-cloro-etano (5,5 ml, 0,066 moles) y cloruro de benciltriethylamonio (200 mg, 0,001 moles) a un matraz con agitación vigorosa, a continuación se añadió gota a gota 19,4 M de hidróxido sódico en agua (18,4 ml). La mezcla se agitó a 4 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución acuosa de HCl 1 N y salmuera sucesivamente; a continuación se secó con MgSO₄; y a continuación se concentró.

A una mezcla del residuo anterior (6,0 g, 0,027 moles) y 19,4 M de hidróxido sódico en agua (5,6 ml) se añadió 1,2-etanodiol (60 ml, 1 mol). La mezcla resultante se sometió a reflujo a 120 Celsius durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., a continuación se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con éter. La fase acuosa se acidificó con disolución acuosa de HCl y se extrajo con acetato de etilo. A continuación, la fase de acetato de etilo se lavó con salmuera, a continuación se secó con MgSO₄, y a continuación se concentró proporcionando el compuesto deseado. EM (ESI): 241,0,0 (M+H)⁺

Etapas 1b: Síntesis de (1R)-1'-[1-(4-bromofenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

A una disolución de ácido 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxílico (1,0 g, 0,0041 moles) en N,N-dimetilformamida (5 ml, 0,06 moles) se añadió [(1S,4S)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]hept-1-il]ácido metanosulfónico - (1R)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona (1:1) (1,75 g, 0,00415 moles). La disolución se enfrió a 0 °C, y se añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (2,02 g, 0,00456 moles). Después de agitar durante aproximadamente 3 minutos, se añadió N,N-diisopropiletilamina (2,17 ml, 0,0124 moles) a la mezcla. La disolución resultante se agitó a 0 °C durante 20 minutos, a continuación a t.a. durante la noche.

A continuación, la disolución se vertió en una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (x3), agua y salmuera sucesivamente; a continuación se secó con MgSO₄; y a continuación se concentró. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice con 50 % de AcOEt en hexanos proporcionando el compuesto deseado. EM (ESI): 414,0,0 (M+H)⁺, 412,00 (M-H)⁺.

Etapas 1c: (1R)-1'-([1-[4-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

A una disolución de (1R)-1'-[[1-(4-bromofenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona (20 mg, 0,00005 moles) en tetrahidrofurano (1,0 ml, 0,012 moles) se añadieron 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (11,9 mg, 0,0000534 moles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,2 mg, 0,0000002 moles), tri-*tert*-butilfosfina (0,12 mg, 5,8E-7 moles) y fluoruro de potasio (9,3 mg, 0,00016 moles), y la mezcla resultante se calentó a 150 Celsius bajo microondas durante 50 minutos. A continuación, la mezcla se enfrió a t.a. y se filtró. El filtrado se diluyó con metanol, y el compuesto deseado se obtuvo por HPLC prep de fase inversa. EM

(ESI): 429,2 (M+H⁺).

Ejemplo 124

5 (1R)-1'-([1-[4-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a la Etapa 1c en el Ejemplo 123. EM (ESI): 414,1 (M+H⁺)

10 Ejemplo 125

(1R)-1'-([1-[4'-(Metilsulfonil)bifenil-4-il]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

15 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a la Etapa 1c en el Ejemplo 123. EM (ESI): 488,1 (M+H⁺)

Ejemplo 126

20 1'-([1-[4-(3-Metil-1H-pirazol-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

25 A una disolución de 1'-([1-(4-bromofenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona (30 mg, 0,00007 moles), 3-metil-1H-pirazol (7,15 mg, 0,0000871 moles) en tolueno (0,5 ml, 0,005 moles) y N,N-dimetilformamida (0,5 ml, 0,006 moles) se añadieron (1S,2S)-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (2,1 mg, 0,000014 moles), yoduro de cobre (I) (1 mg, 0,000007 moles) y carbonato de potasio (21,1 mg, 0,000152 moles). La mezcla se calentó a 150 Celsius bajo microondas durante 60 minutos. A continuación, la mezcla se enfrió a t.a. y se filtró. El filtrado se diluyó con metanol, y el compuesto deseado se obtuvo por HPLC prep de fase inversa. EM (ESI): 415,1 (M+H⁺).

Ejemplo 127

30 1'-([1-[4-(3-Trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

35 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos en el Ejemplo 126. EM (ESI): 469,1 (M + H⁺)

Ejemplo 128

40 1'-([1-[4-(4-Metil-1H-pirazol-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos en el Ejemplo 126. EM (ESI): 415,1 (M+H⁺)

Ejemplo 129

45 (1R)-1'-([1-[4-(2H-Indazol-2-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

50 A una disolución de 1'-([1-(4-bromofenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona (30 mg, 0,00007 moles), 1H-indazol (10,3 mg, 0,0000871 moles) en tolueno (1 ml, 0,01 moles) se añadieron (1S,2S)-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (2,1 mg, 0,000014 moles), yoduro de cobre (I) (1 mg, 0,000007 moles) y fosfato de potasio (32,4 mg, 0,000152 moles) en un vial cerrado. La mezcla se calentó en microondas a 150 Celsius durante 60 minutos. A continuación, la mezcla se enfrió a t.a. y se filtró. El filtrado se diluyó con metanol, y el compuesto deseado se obtuvo por HPLC prep de fase inversa. EM (ESI): 451,1 (M + H⁺). Los enantiómeros se separaron por HPLC quiral.

55 Ejemplo 130

60 (1R)-1'-([1-[4-(1H-Bencimidazol-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

65 A una disolución de 1'-([1-(4-bromofenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona (30 mg, 0,00007 moles), 1H-imidazol, 2-metil- (7,15 mg, 0,0000871 moles) en N,N-dimetilformamida (1 ml, 0,01 moles) se añadieron (1S,2S)-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (2,1 mg, 0,000014 moles), yoduro de cobre (I) (1 mg, 0,000007 moles) y carbonato de cesio (49,7 mg, 0,000152 moles). La mezcla se calentó en microondas a 200 Celsius durante 60 minutos. A continuación, la mezcla se enfrió a t.a. y se filtró. El filtrado se ajustó para ser ácido usando TFA y se agitó durante 30 minutos, a continuación se diluyó con metanol y se purificó por HPLC prep de fase inversa seguido de HPLC quiral proporcionando el compuesto deseado. EM (ESI): 451,1 (M + H⁺).

Ejemplo 131

(1R)-1'-([1-[4-(2-Metil-1H-imidazol-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos en el Ejemplo 130. EM (ESI): 415,1 (M+H⁺)

Ejemplo 132

(1R)-1'-([1-[4-(1H-1,2,4-Triazol-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos en el Ejemplo 129. EM (ESI): 401,1 (M+H⁺)

Ejemplo 133

(1R)-1'-([1-[4-(1-Hidroxiciclopentil)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Etapas 1a: Ácido 1-[4-(1-hidroxiciclopentil)fenil]ciclopropanocarboxílico

Una disolución de ácido 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxílico (600,0 mg, 0,002489 moles) en tetrahidrofurano (20 ml, 0,2 moles) se enfrió por debajo de -20 Celsius bajo atmósfera de N₂, y se añadió lentamente 1,0 M de dibutilmagnesio en heptano (1,3 ml) a la disolución mientras que se mantenía la temperatura por debajo de -20 Celsius. A continuación, se añadió lentamente n-butil-litio (2,5 M en hexano, 1,1 ml) a la suspensión mientras que se mantenía la temperatura por debajo de -20 Celsius con agitación eficaz. Después de agitarse la mezcla a -20 Celsius durante 1 hora, se añadió una disolución de ciclopentanona (0,264 ml, 0,00299 moles) en THF (20,0 ml) a la mezcla. A continuación, después de agitar a -20 Celsius durante 1 hora, la reacción se inactivó con cloruro de amonio y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, a continuación se secó sobre Na₂SO₄, y a continuación se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice con 30 % de acetato de etilo en hexanos proporcionando el compuesto deseado. EM (ESI): 229,1 (M - OH⁻), 269,1 (M+Na⁺).

Etapas 1b: (1R)-1'-([1-[4-(1-Hidroxiciclopentil)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a la Etapa 1b en el Ejemplo 123. EM (ESI): 400,1 (M-OH⁻)

Ejemplo 134

(1R)-1'-([1-[4-(Ciclopentilfenil)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Etapas 1a: Ácido 1-(4-ciclopentilfenil)ciclopropanocarboxílico

La mezcla de ácido 1-[4-(1-hidroxiciclopentil)fenil]ciclopropanocarboxílico (120 mg, 0,00049 moles), trietilsilano (389 µl, 0,00244 moles) y TFA 0,3 ml se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se concentró proporcionando el producto deseado. EM (ESI): 231,1 (M+H⁺).

Etapas 1b: (1R)-1'-([1-[4-(Ciclopentilfenil)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a la Etapa 1b en el Ejemplo 123. EM (ESI): 403,1 (M+H⁺)

Ejemplo 135

(1R)-1'-([1-[4-(1-Hidroxiciclopentil)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos en el Ejemplo 133. EM (ESI): 401,1 (M-OH⁻)

Ejemplo 136

(1R)-1'-([1-[4-(1-Hidroxiciclobutil)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos en el Ejemplo 133. EM (ESI): 404,3 (M+H⁺)

Ejemplo 137

(1R)-1'-([1-[4-(1-Hidroxiciclobutil)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos en el Ejemplo 133. EM (ESI): 387,2 (M-OH⁻), 405,2 (M+H⁺)

5 Ejemplo 138

(1R)-1'-([1-[4-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

10 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos en el Ejemplo 134. EM (ESI): 419,1 (M + H⁺)

Ejemplo 139

15 **(1R)-1'-([1-(4-Ciclobutilfenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos en el Ejemplo 134. EM (ESI): 389,0 (M+H⁺).

Ejemplo 140

20 **(1R)-1'-([1-[4-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos en el Ejemplo 133. EM (ESI): 434,0 (M+H⁺)

25 Ejemplo 141

(1R)-1'-([1-[4-(4-Hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

30 Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos en el Ejemplo 133. EM (ESI): 417 (M-OH⁻), 435,0 (M+H⁺)

Ejemplo 142

35 **(1R)-1'-([1-[4-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Etapas 1. 1-Fenilciclopropanocarboxilato de metilo

40 Se añadió yoduro de metilo (2,8 ml, 45,0 mmoles) a una mezcla de ácido 1-fenilciclo-propanocarboxílico (4,9 g, 30,0 mmoles) y carbonato de potasio (8,3 g, 60,0 mmoles) en DMF (50 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico. La mezcla resultante se lavó con agua (x 2) y salmuera sucesivamente, a continuación se secó y se concentró proporcionando el producto deseado.

45 *Etapas 2. 1-[4-(Cloroacetil)fenil]ciclopropanocarboxilato de metilo*

Se añadió tricloruro de aluminio (7,9 g, 60,0 mmoles) en porciones a una mezcla de 1-fenilciclopropanocarboxilato de metilo (3,5 g, 20,0 mmoles) y cloruro de cloroacetilo (2,0 ml, 26,0 mmoles) en disulfuro de carbono (40,0 ml) a 15 -25 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se vertió en HCl concentrado (10,0 ml) en hielo (100 g). La mezcla resultante se extrajo con éter dietílico varias veces. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, a continuación se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó por CombiFlash usando hexano/acetato de etilo.

55 *Etapas 3. 1-[4-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)fenil]ciclopropanocarboxilato de metilo*

Una mezcla de 1-[4-(cloroacetil)fenil]ciclopropanocarboxilato de metilo (0,30 g, 1,2 mmoles) y tiourea (0,18 g, 2,4 mmoles) en etanol (5,0 ml) se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera sucesivamente; a continuación se secó; y a continuación se concentró. El residuo se trituró con éter seguido por filtración proporcionando el producto. CL-EM: 275,1 (M+H)⁺.

60

Etapas 4. Ácido 1-[4-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)fenil]ciclopropanocarboxílico

Se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,24 g, 5,8 mmoles) a una mezcla de 1-[4-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)fenil]ciclopropanocarboxilato de metilo (0,2 g, 0,73 mmoles) en THF (3,0 ml) y agua (1,0 ml) y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se ajustó

65

para ser ácido (pH = ~3) por disolución acuosa de HCl de 1 N. El precipitado formado se filtró y se lavó con agua proporcionando el producto deseado. CL-EM: 261,0 (M+H)⁺.

Etapa 5.

Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (50 µl, 0,3 mmoles) a una mezcla de ácido 1-[4-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)fenil]ciclopropanocarboxílico (26,0 mg, 0,1 mmoles), ácido (1S)-(+)-10-canforsulfónico-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona (1:1) (42,1 mg, 0,01 mmoles) y BOP (57,0 mg, 0,13 mmoles) en DMF (0,5 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 5 horas (la completitud de la reacción se determinó por HPLC). El producto en bruto se purificó por HPLC prep. CL-EM: 432,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 143

(1R)-1'-({1-[4-(2-Metil-1,3-tiazol-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos en el Ejemplo 142. CL-EM: 431,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 144

(1R)-1'-({1-[4-(2-Etil-1,3-tiazol-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos en el Ejemplo 142. CL-EM: 445,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 145

(1R)-1'-({1-[4-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos en el Ejemplo 142. CL-EM: 433,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 146

(1R)-1'-({1-[4-(2-Metil-1,3-tiazol-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos en el Ejemplo 142. CL-EM: 432,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 147

(1R)-1'-({1-[4-(1,3-Tiazol-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Se añadió nitrito de isoamilo (10,0 µl) a una disolución de (1R)-1'-({1-[4-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona (25,0 mg, 0,06 mmoles) en 1,4-dioxano (1,0 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas. A continuación, el disolvente de la mezcla se eliminó y el producto en bruto se purificó por HPLC prep. CL-EM: 417,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 148

4-(1-{1-[4-(4-Clorofenil)-3-(metoximetoxi)ciclobutil]carbonil}pirrolidin-3-il)piridina

Etapa 1. Ácido 1-(4-clorofenil)-3-(metoximetoxi)ciclobutanocarboxílico

Una disolución de 1-(4-clorofenil)-3-(metoximetoxi)ciclobutanocarbonitrilo, KOH y etilenglicol se calentó a 198 °C durante 6 h y a continuación se enfrió a ta. La mezcla de reacción se lavó con éter (2 x 10 ml) y a continuación la disolución acuosa se acidificó (pH 3-4) con HCl 4 M (~5 ml). La mezcla acuosa resultante se extrajo a continuación con éter (2 x 20 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron proporcionando 0,6158 g de un aceite marrón (la reacción se monitorizó por el consumo del material de partida por CCF). La identificación del producto se confirmó por RMN ¹H y CL-EM. CL-EM: 271,1 (M+H)⁺.

Etapa 2.

A una disolución de ácido 1-(4-clorofenil)-3-(metoximetoxi)ciclobutanocarboxílico en cloruro de metileno se añadió DIEA, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A continuación, se añadió BOP y la mezcla se agitó durante 20 minutos. A continuación, se añadió clorhidrato de 4-pirrolin-3-ilpiridina y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La completitud de la reacción se determinó por CL-EM. La mezcla de reacción se vertió a continuación a una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, a continuación se filtraron y a continuación se concentraron a

vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con MeOH/CH₂Cl₂ (1 %, 3 %, 5 %, 7 %) proporcionando el producto deseado (24,1 mg). La identificación del producto se confirmó por CL-EM y RMN ¹H. EM/CL: 401,2 (M+H⁺).

5 Ejemplo 149

3-(3-Clorofenil)-1-[[1-(4-clorofenil)-3-(metoximetoxi)ciclobutil] carbonil]pirrolidina

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos en el Ejemplo 148. CL-EM: 435,1 (M+H⁺).

10 Ejemplo 150

1'-[[trans-1-(4-Clorofenil)-3-hidroxiciclobutil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

15 Etapa 1. Ácido trans-1-(4-clorofenil)-3-hidroxiciclobutanocarboxílico

El aldehído correspondiente se disolvió en t-BuOH/THF/2-metilbut-2-en y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se añadió una disolución de clorito de sodio e dihidrogenofosfato de sodio en agua a la mezcla con agitación. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas, a continuación los volátiles se eliminaron de la mezcla. El residuo se acidificó (a pH 2) con disolución acuosa de HCl 1 N. La mezcla resultante se extrajo a continuación con EtOAc (3x). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, a continuación se filtró y se concentró proporcionando el ácido carboxílico deseado.

25 Etapa 2.

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 4. EM/CL: 398,9 (M+H⁺).

Ejemplo 151

1'-[[cis-1-(4-Clorofenil)-3-fluorociclobutil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 150 a partir del aldehído correspondiente. EM/CL: 400,1 (M+H⁺).

35 Ejemplo 152

1'-[[cis-1-(4-Clorofenil)-3-fluorociclobutil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidina]

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 150 a partir del aldehído correspondiente y clorhidrato de 3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidina]. EM/CL: 386,1 (M+H⁺).

Ejemplo 153

1'-[[cis-1-(4-Clorofenil)-3-fluorociclobutil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 150 a partir del aldehído correspondiente y clorhidrato de 7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona. El compuesto se purificó por HPLC prep. EM/CL: 401,1 (M+H⁺).

50 Ejemplo 154

1'-[[cis-1-(4-Clorofenil)-3-fluorociclobutil]carbonil]-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 153. EM/CL: 401,1 (M+H⁺).

55 Ejemplo 155

3-(1-[[1-(4-Clorofenil)ciclobutil]carbonil]pirrolidin-3-il)piridina

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. EM/CL: 341,1 (M+H⁺).

Ejemplo 156

(1R)-1'-[[1-(4-Clorofenil)ciclobutil]carbonil]-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona

A una disolución de piperidina, 2,2,6,6-tetrametil- (1,20 ml, 0,00713 moles) en tetrahidrofurano (30 ml, 0,4 moles) a -

75 grados celsius se añadió 2,5 M de n-butil-litio en hexano (3,8 ml), y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A continuación, se añadió una suspensión de ácido 2-piridincarboxílico (0,292 g, 0,00238 moles) en THF y la mezcla resultante se agitó a continuación a -75 grados celsius durante 10 minutos y a continuación a 0 °C durante 1 hora. Se añadió una disolución de 1'-[[1-(4-clorofenil)ciclobutil]carbonil]pirrolidin-3-ona (550 mg, 0,0020 moles) en THF (2 ml) a la mezcla anterior, y la mezcla resultante se agitó a 0 grados celsius durante 20 minutos y a continuación a 0 °C 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó (a pH ~1) usando disolución acuosa de HCl 6 M y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó a continuación (a pH ~ 7), se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con salmuera, a continuación se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por CombiFlash y a continuación los enantiómeros se separaron usando una columna quiral. EM/CL: 383,1 (M+H⁺).

Ejemplo 157

(1R)-1'-[[1-[4-(1H-Indazol-1-il)fenil]ciclobutil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Etapas 1. 1'-[[1-(4-Bromofenil)ciclobutil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 90. EM/CL: 429,1 y 427,1 (M+H⁺).

Etapas 2.

A una disolución de 1'-[[1-(4-bromofenil)ciclobutil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona (30 mg, 0,00007 moles) y 1H-bencimidazol (0,010 g, 0,000087 moles), en tolueno (0,5 ml, 0,005 moles) y N,N-dimetilformamida (0,5 ml, 0,006 moles), se añadieron (1S,2S)-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (2,1 mg, 0,000014 moles), yoduro de cobre (I) (1 mg, 0,000007 moles) y carbonato de potasio (21,1 mg, 0,000152 moles), y la mezcla se agitó a 120 °C durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con metanol. El producto se purificó usando HPLC prep seguido de HPLC quiral. CL-EM: 465,2 (M+H⁺).

Ejemplo 158

(1R)-1'-[[1-[4-[3-(Trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]ciclobutil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 157, con la excepción de que la reacción se calentó a 200 °C durante 1 h en el microondas. EM/CL: 483,2 (M+H⁺).

Ejemplo 159

(1R)-1'-[[1-[4-(1H-Bencimidazol-1-il)fenil]ciclobutil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 157. EM/CL: 465,2 (M+H⁺).

Ejemplo 160

(1R)-1'-[[1-[4-(2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]ciclobutil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Etapas 1. (1R)-1'-[[1-(4-bromofenil)ciclobutil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 116. EM/CL: 426,1 y 428,1 (M+H⁺).

Etapas 2.

A una disolución de (1R)-1'-[[1-(4-bromofenil)ciclobutil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona (20,7 mg, 0,0000485 moles) y oxazolidin-2-ona (12,7 mg, 0,000146 moles) en tolueno recientemente destilado (0,34 ml, 0,0032 moles), se añadieron tris(dibenciliden-acetona)dipaladio (0) (4,4 mg, 0,0000048 moles), tri-*tert*-butilfosfina (2,0 mg, 0,0000097 moles) y carbonato de cesio (15,8 mg, 0,0000485 moles), y la mezcla se calentó a 50 °C durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a ta, se filtró sobre Celite y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. EM/CL (M+H) 433,2.

Ejemplo 161

(1R)-1'-[[1-Piridin-4-ilciclobutil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,013 g, 0,00031 moles) a una disolución de 1-piridin-4-

iliclobutanocarboxilato de etilo (32 mg, 0,00016 moles) en tetrahidrofurano (1,6 ml, 0,020 moles) y agua (0,3 ml, 0,02 moles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó. La mezcla se acidificó (a pH=5) con HCl 4 M (75 µl) y se concentró proporcionando el ácido carboxílico. A continuación se añadieron ácido [(1R,4S)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]hept-1-il]metanosulfónico-(1R)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona (1:1) (0,033 g, 0,000078 moles) y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (0,041 g, 0,000078 moles) al producto en bruto anterior del ácido carboxílico, seguido de 4-metilmorfolina (6,0 µl, 0,00055 moles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto en bruto se purificó por CL prep-EM. EM/CL: 349,1 (M+H⁺).

Ejemplo 162

(1R)-1'-[[1-(4-Piridin-4-ilfenil)ciclobutil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó por un procedimiento de acoplamiento similar al descrito en el Ejemplo 122 usando ácido 4-piridinilborónico y el bromuro de arilo correspondiente. CL-EM: m/z 425,2 (M+H⁺); 447,2 (M+Na)⁺.

Ejemplo 163

N,N-Dimetil-4-[5-(1-[[[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil]piridin-2-il]piperazin-1-carboxamida

Etapas 1. 1-(6-Cloropiridin-3-il)ciclopropanocarboxilato de etilo

Se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 0,60 g, 15 mmoles) a una disolución de (6-cloropiridin-3-il)acetato de etilo (1,0 g, 0,0050 moles) en N,N-dimetilformamida (10 ml, 0,1 moles) a ta bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 30 minutos, se añadió 1-bromo-2-cloro-etano (0,84 ml, 0,010 moles) a la mezcla a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 4 horas y a continuación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en una mezcla de agua con hielo (50 ml) y EtOAc (50 ml) y la mezcla resultante se acidificó (a pH 2) por la lenta adición de HCl 6 N. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía por CombiFlash (acetato de etilo en hexanos: 80 %, sobre gel de sílice) proporcionando el producto deseado. EM/CL: 226,0 y 228,0 (M+H⁺).

Etapas 2. 4-[5-(1-(Etoxicarbonil)ciclopropil]piridin-2-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Se calentó una mezcla de 1-(6-cloropiridin-3-il)ciclopropanocarboxilato de etilo (225,7 mg, 0,001000 moles) y piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (3,0 eq.) a 130 °C durante 6 h. Después de enfriarse, la mezcla se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice proporcionando el producto deseado. EM/CL: 376,5 (M+H⁺).

Etapas 3. 4-[5-(1-[[[(1R)-3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil]piridin-2-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

A una disolución de 4-[5-(1-(etoxicarbonil)ciclopropil]piridin-2-il]-piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (113 mg, 0,000300 moles) en THF (1,00 ml) y agua (1,00 ml) y metanol (1,00 ml) se añadió hidróxido de litio en agua (2,00 M, 0,500 ml). La mezcla se irradió bajo microondas a 100 °C durante 30 minutos, y a continuación se neutralizó con HCl 2 M (0,50 ml). La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DMF (3,0 ml). A la disolución se añadieron ácido [(1S)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]hept-1-il]metanosulfónico - (1R)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona (1:1) (164 mg, 0,000390 moles), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (146 mg, 0,000330 moles) y 4-metilmorfolina (160 µl, 0,0014 moles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, la mezcla de reacción se ajustó para ser ácida (a pH = 2,0) con TFA y se diluyó con DMF (2,0 ml). La disolución se purificó por HPLC prep dando el producto deseado. EM/CL: 519,6 (M+H⁺).

Etapas 4. N,N-Dimetil-4-[5-(1-[[[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil]piridin-2-il]piperazin-1-carboxamida

A una disolución de 4-[5-(1-[[[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil]piridin-2-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (10,4 mg, 0,0000200 moles) se añadió cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4,0 M, 20,0 µl), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, el disolvente de la mezcla se evaporó, y al residuo resultante se añadieron acetonitrilo (1,00 ml, 0,0191 moles), N,N-diisopropiletilamina (20,0 µl, 0,000115 moles) y cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo (4,8 µl, 0,000052 moles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, a continuación se acidificó (pH = 2,0) con TFA, y a continuación se diluyó con metanol (0,8 ml). La disolución resultante se purificó por HPLC prep dando el producto deseado. EM/CL: 490,6 (M+H⁺).

Ejemplo 164

(1R)-1'-[1-{6-[4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il]piridin-3-il}ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó mediante procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 163, con la excepción de que el cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo se sustituyó con cloruro de metanosulfonilo en la Etapa 4. EM/CL: 497,6 (M+H⁺).

Ejemplo 165**(1R)-1'-[1-{6-[4-(2-Fluorofenil)piperazin-1-il]piridin-3-il}ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó mediante procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 163 (Etapas 1-3). EM/CL: 513,6 (M+H⁺).

Ejemplo 166**(1R)-1'-[1-{6-[3-(3-Difluoropirrolidin-1-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó mediante procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 163 (Etapas 1-3). EM/CL: 440,5 (M+H⁺).

Ejemplo 167**(1R)-1'-[1-{6-[3-(3S)-3-Hidroxipirrolidin-1-il]piridin-3-il}ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó mediante procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 163 (Etapas 1-3). EM/CL: 420,5 (M+H⁺).

Ejemplo 168**N-{(3R)-1-[5-(1-[[1-(1R)-3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil]piridin-2-il]pirrolidin-3-il}acetamida**

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 163 (Etapas 1-3). EM/CL: 461,5 (M+H⁺).

Ejemplo 169**(1R)-1'-[1-{6-[1,3-Dihidro-2H-isoindol-2-il]piridin-3-il}ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó mediante procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 163 (etapas 1-3). EM/CL: 452,5 (M+H⁺).

Ejemplo 170**(1R)-1'-[1-{6-[3,4-Dihidroisoquinolin-2(1H)-il]piridin-3-il}ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 163 (Etapas 1-3). EM/CL: 466,5 (M+H⁺).

Ejemplo 171**(1R)-1'-[1-(6-Morfolin-4-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó mediante procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 163 (Etapas 1-3). EM/CL: 420,1 (M+H⁺).

Ejemplo 172**(1R)-1'-[1-{6-[4-Hidroxipiperidin-1-il]piridin-3-il}ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó mediante procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 163 (Etapas 1-3). EM/CL: 434,1 (M+H⁺).

5 Ejemplo 173

N-{4-[5-(1-{{(1R)-3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1-il}carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]fenil}acetamida

10 Etapa 1. (1R)-1'-{{1-(6-Cloropiridin-3-il)ciclopropil}carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Se añadió 4-metilmorfolina (790 µl, 0,0072 moles) a una mezcla de ácido 1-(6-cloropiridin-3-il)ciclopropanocarboxílico (1,8 mmoles, 0,0018 moles), ácido [(1R,4S)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]hept-1-il]metanosulfónico - (1R)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona (1:1) (760 mg, 0,0018 moles) (preparado por métodos descritos en el Ejemplo 96, Etapas 1-2), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (984 mg, 0,00189 moles), o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (836 mg, 0,00189 moles) en N,N-dimetilformamida (10 ml, 0,1 moles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto en bruto se purificó por CL prep-EM. EM/CL: 369,1 (M+H⁺).

20 Etapa 2.

Se añadió carbonato sódico (12,7 mg, 0,000120 moles) en agua (0,100 ml) a una mezcla de (1R)-1'-{{1-(6-cloropiridin-3-il)ciclopropil}carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona (22,1 mg, 0,0000600 moles), ácido [4-(acetilamino)fenil]borónico (10,7 mg, 0,0000600 moles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (2,14 mg, 1,86 x 10⁻⁶ moles) en tolueno (200,00 µl, 0,0018776 moles) y etanol (100,00 µl, 0,0017127 moles). La mezcla resultante se irradió por microondas a 120 °C durante 15 minutos. Se añadió acetato de etilo (5 ml) y la mezcla resultante se lavó con agua y salmuera sucesivamente. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, a continuación se filtró, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por CombiFlash con acetato de etilo/hexano dando el producto deseado. EM/CL: 468,5 (M+H⁺).

30 Ejemplo 174

(1R)-1'-{{1-[6-(2-Fluorofenil)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 173. EM/CL: 429,1 (M+H⁺).

Ejemplo 175

(1R)-1'-{{1-[6-(1-Benzotien-3-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 173. EM/CL: 467,6 (M+H⁺).

Ejemplo 176

(1R)-1'-{{1-(2,3'-Bipiridin-5-il)ciclopropil}carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 173. EM/CL: 412,5 (M+H⁺).

Ejemplo 177

(1R)-1'-{{1-[6-(1-Metil-1H-indol-5-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 96. EM/CL: 464,5 (M+H⁺).

Ejemplo 178

(1R)-1'-{{1-[6-(3-(Trifluorometoxi)fenil)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 96. EM/CL: 495,5 (M+H⁺).

Ejemplo 179

(1R)-1'-{{1-[6-(3-Tienil)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 96. EM/CL: 417,5 (M+H⁺).

Ejemplo 180

5 **(1R)-1'-[1-[6-[3-(Trifluorometil)fenil]piridin-3-il]ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 96. EM/CL: 479,5 (M+H⁺).

10 Ejemplo 181

(1R)-1'-[1-[6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

15 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 96. EM/CL: 415,5 (M+H⁺).

Ejemplo 182

20 **(1R)-1'-[1-[6-(Cloropiridin-3-il)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 96 (omitir la Etapa 3). EM/CL: 369,5 (M+H⁺).

Ejemplo 183

25 **(1R)-1'-[1-[6-(Benciloxi)piridin-3-il]ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Se siguió el procedimiento que se expuso brevemente para la síntesis del Ejemplo 96, con la excepción de que la Etapa 3 se omitió y se substituyó con el siguiente procedimiento:

30 *Etapa 3 sustituta. Ácido 1-[6-(benciloxi)piridin-3-il]ciclopropanocarboxílico*

Una mezcla de 1-(6-cloropiridin-3-il)ciclopropanocarboxilato de etilo (45,1 mg, 0,000200 moles), alcohol bencílico (0,50 ml, 0,0048 moles) e hidruro de sodio (9,50 mg, 0,000238 moles) se irradió por microondas a 150 °C durante 15 minutos. Después de enfriarse, se añadió hidruro de sodio adicional (9,5 mg) a la mezcla. A continuación, la mezcla se irradió por microondas a 150 °C durante 15 minutos. Se añadió acetato de etilo (5 ml) y la mezcla resultante se lavó con agua y salmuera sucesivamente. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por CombiFlash con acetato de etilo/hexano dando el producto deseado.

40 Tras el acoplamiento de BOP, el producto deseado, (1R)-1'-[1-[6-(benciloxi)piridin-3-il]ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona, se purificó por HPLC prep. EM/CL: 441,2 (M+H⁺).

Ejemplo 184

45 **(1R)-1'-[1-(Quinolin-3-il)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al usado para el Ejemplo 173 (Etapa 1). EM/CL: 385,2 (M+H⁺).

50 Ejemplo 185

(1R)-1'-[1-[6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

55 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 96. EM/CL: 416,2 (M+H⁺).

Ejemplo 186

60 **(1R)-1'-[1-[6-(Benciloxi)piridin-3-il]ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 183. EM/CL: 442,2 (M+H⁺).

Ejemplo 187

65 **(1R)-1'-[1-[6-(Cloropiridin-3-il)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 182. EM/CL: 370,5 (M+H⁺).

Ejemplo 188

5 **(1R)-1'-({1-[6-(3,4-Dihidroisoquinolin-2(1H)-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 170. EM/CL: 467,2 (M+H⁺).

10 Ejemplo 189

(1R)-1'-({1-[6-(1,3-Dihidro-2H-isoindol-2-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

15 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 163. EM/CL: 453,2 (M+H⁺).

Ejemplo 190

20 **(1R)-1'-({1-[6-(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 163 (Etapas 1-3). EM/CL: 441,2 (M+H⁺).

25 Ejemplo 191

4-(5-{1-[(3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil}piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de (1R)-isobutilo

30 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 163. EM/CL: 520,1 (M+H⁺).

Ejemplo 192

35 **(1R)-2-[4-(5-{1-[(3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil}piridin-2-il)piperazin-1-il]benzonitrilo**

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 163 (Etapas 1-3). EM/CL: 521,1 (M+H⁺).

40 Ejemplo 193

(1R)-1'-({1-[6-[4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il]piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

45 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 163 (Etapas 1-3). EM/CL: 514,5 (M+H⁺).

Ejemplo 194

50 **(1R)-1'-({1-[6-[3-(Trifluorometil)fenil]piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 96. EM/CL: 480,4 (M+H⁺).

55 Ejemplo 195

(1R)-1'-({1-[6-[3-(Trifluorometoxi)fenil]piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

60 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 96. EM/CL: 496,1 (M+H⁺).

Ejemplo 196

65 **(1R)-4-(5-{1-[(3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil}piridin-2-il)benzonitrilo**

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 173. EM/CL: 437,2 (M+H⁺).

Ejemplo 197

5 (1R)-1'-({1-[6-(3-Cloro-4-fluorofenil)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 173. EM/CL: 464,1 (M+H⁺).

10 Ejemplo 198

(1R)-1'-({1-[6-[4-(Metoximetil)fenil]piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

15 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 173. EM/CL: 456,2 (M+H⁺).

Ejemplo 199

20 (1R)-N-[3-(5-{1-[(3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil}piridin-2-il)fenil]acetamida

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 173. EM/CL: 469,2 (M+H⁺).

Ejemplo 200

25 (1R)-4-(5-{1-[(3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil}piridin-2-il)benzamida

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 173. EM/CL: 455,2 (M+H⁺).

30 Ejemplo 201

(1R)-1'-({1-[6-[4-(Metilsulfonil)fenil]piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

35 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 173. EM/CL: 490,1 (M+H⁺).

Ejemplo 202

40 (1R)-1'-({1-[6-(1-Metil-1H-indol-5-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 96. EM/CL: 465,2 (M+H⁺).

45 Ejemplo 203

(1R)-1'-({1-[6-(1-Benzotien-5-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

50 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 96. EM/CL: 468,2 (M+H⁺).

Ejemplo 204

(1R)-1'-({1-[6-(Quinolin-3-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

55 Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 96. EM/CL: 463,2 (M+H⁺).

Ejemplo 205

60 (1R)-1'-({1-[6-(3-Tienil)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 96. EM/CL: 418,2 (M+H⁺).

Ejemplo 206

65 (1R)-1'-({1-[4-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-

pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 129. EM/CL: 466,2 (M+H⁺).

Ejemplo 207**(1R)-1'-({1-[4-(3-Metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

10 *Etapas 1. 1'-({1-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona*

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 129. EM/CL: 467,2 (M+H⁺).

15 *Etapas 2.*

A una disolución de (1R)-1'-({1-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona (50 mg, 0,0001 moles) en sulfóxido de dimetilo (1 ml, 0,01 moles) se añadieron carbonato de potasio (16,3 mg, 0,000118 moles) y yoduro de metilo (6,67 µl, 0,000107 moles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto en bruto se purificó por HPLC prep.

Ejemplo 208**(1R)-4-{1-[(3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil}benzonitrilo**

25 *Etapas 1. 1-(4-Cianofenil)ciclopropanocarboxilato de metilo*

Se calentó una mezcla desgasificada de 1-(4-clorofenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (4,748 g, 0,02254 moles), cianuro de cinc (2,701 g, 0,02254 moles), bis(tri-t-butilfosfina)paladio (705 mg, 0,00135 moles) y polvo de cinc (265 mg, 0,00406 moles) en N-metilpirrolidinona anhidra (50,0 ml, 0,518 moles) a 150 °C durante 18 horas. La completitud de la reacción se determina por CL-EM y CCF. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de una almohadilla de Celite y el sólido se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con NH₄OH 2 N (100 ml) y salmuera sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por CombiFlash con 2-15 % de EtOAc/hexanos dando el producto como un aceite incoloro (3,434 g, 76 % de rendimiento). EM/CL: (M+H) = 202,1.

Etapas 2.

El compuesto anterior se sometió a la hidrólisis análoga y reacción de acoplamiento de amida descritas en la Etapa 3 del Ejemplo 163. EM/CL: 360,1 (M+H⁺).

Ejemplo 209**4-{1-[(3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil}bencenocarbotioamida**

45 A un vial de microondas se añadieron 4-{1-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil}benzonitrilo (0,6085 g, 0,001693 moles), sulfuro de amonio en agua (7,34 M, 0,461 ml) y metanol (10,00 ml, 0,2469 moles). La disolución resultante se irradió en microondas a 100 °C durante 30 minutos. La reacción se inactivó con 40 ml agua, y precipitó un sólido amarillo en la mezcla de reacción. El sólido amarillo precipitado se recogió por filtración. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. No estuvo presente producto en la fase orgánica o fase acuosa. El sólido amarillo precipitado se identificó como el producto deseado por RMN ¹H. No se requirió purificación. EM/CL: 394,1 (M+H⁺).

55 **Ejemplo 210**

(1R)-1'-({1-[4-{1-(Metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]fenil}ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

60 *Etapas 1. Ácido 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxílico*

Se añadió hidróxido sódico (disolución acuosa al 50 %, 60,0 g, 1,03 moles) a una mezcla de 4-bromobencenoacetronitrilo (19,6 g, 0,100 moles), cloruro de benciltrietilamonio (1,8 g, 0,0079 moles) y 1-bromo-2-cloro-etano (30,0 g, 0,209 moles) a 50 °C durante 5 horas. Se añadió 1,2-etanodiol (200,0 ml, 3,588 moles) a la mezcla y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla se vertió en agua con hielo (30 ml) y se extrajo con éter etílico (2 x 10 ml). La fase acuosa se acidificó (a pH = 2) con HCl 1 N y se extrajo con acetato de

etilo (4x15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se usó en la siguiente etapa de reacción sin más purificación.

5 **Etapas 2. Ácido 1-{4-[1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]fenil}ciclopropanocarboxílico**

Se enfrió una disolución de ácido 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxílico (1000,0 mg, 0,0041480 moles) en tetrahidrofurano (30 ml, 0,4 moles) por debajo de -20 °C bajo una atmósfera de N₂ y se añadió lentamente dibutilmagnesio en heptano (1,0 M, 2,2 ml) a la disolución mientras que la temperatura de reacción se mantuvo por debajo de -20 °C. A continuación, se añadió lentamente 2,5 M de *n*-butil-litio en hexano (1,8 ml) a la mezcla por debajo de -20 °C bajo agitación eficaz. Después de agitar por debajo de -20 °C durante 1 h, se añadió una disolución de 4-oxo-1-piperidinacarboxilato de *tert*-butilo (0,909 g, 0,00456 moles) en THF (20,0 ml) a la mezcla por debajo de -20 °C. Después de agitar por debajo de -20 °C durante 1 h, la reacción se inactivó con cloruro de amonio. El producto se extrajo con EtOAc y el extracto combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró y a continuación se purificó por CombiFlash, eluyendo con 5 % de metanol en cloruro de metileno.

20 **Etapas 3. 4-Hidroxi-4-(4-{1-[(3-oxo-1'*H*,3*H*-espiro[furo[3,4-*c*]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil}fenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**

A una disolución de ácido 1-{4-[1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]fenil}ciclopropanocarboxílico (230 mg, 0,00064 moles) en cloruro de metileno (2 ml, 0,03 moles) se añadió diclorhidrato de (1*R*)-3-*H*-espiro[furo[3,4-*c*]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona (184 mg, 0,000700 moles). La disolución se enfrió a 0 °C, antes de la adición de BOP. La disolución se agitó durante 3 minutos y a continuación se añadió DIEA. La agitación continuó a 0 °C durante 20 minutos y a continuación la mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente mientras se agitaba durante la noche. El producto en bruto se purificó por CombiFlash eluyendo con 10 % de metanol en cloruro de metileno. EM/CL: 534,4 (M+H⁺).

30 **Etapas 4. 1'-{1-[4-(1,2,3,6-Tetrahidropiridin-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil}-3*H*-espiro[furo[3,4-*c*]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

A una disolución de (1*R*)-4-hidroxi-4-(4-{1-[(3-oxo-1'*H*,3*H*-espiro[furo[3,4-*c*]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil}fenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (140 mg, 0,00026 moles) en metanol (1 ml, 0,02 moles) se añadió cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 M, 0,9 ml) y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró y se añadió TFA (2 ml) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó proporcionando el producto deseado. EM/CL: 416,2 (M+H⁺).

40 **Etapas 5.**

A una disolución de (1*R*)-1'-{1-[4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil}-3*H*-espiro[furo[3,4-*c*]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona (22 mg, 0,000053 moles) en acetonitrilo (0,5 ml, 0,01 moles) se añadieron trietilamina (16,8 µl, 0,000120 moles) y cloruro de metanosulfonilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. EM/CL: 494,2 (M+H⁺).

45 **Ejemplo 211**

(1*R*)-1'-{1-[4-[(*E*)-2-Piridin-4-ilvinil]fenil]ciclopropil}carbonil}-3*H*-espiro[furo[3,4-*c*]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

50 Este compuesto se preparó mediante procedimientos análogos a aquellos usados para la preparación del Ejemplo 122. CL-EM: m/z 438,2 (M+H⁺); 460,1 (M+Na)⁺.

Ejemplo 212

55 **(1*R*)-1'-{1-[4-[Ciclopentil(fluoro)metil]fenil]ciclopropil}carbonil}-3*H*-espiro[furo[3,4-*c*]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Etapas 1. 1-{4-[Ciclopentil(hidroxi)metil]fenil}ciclopropanocarboxilato de *tert*-butilo

60 A una disolución de 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxilato de *tert*-butilo (2,01 g, 0,00905 moles) en tetrahidrofurano (30 ml, 0,4 moles) se añadió 2,5 M de *n*-butil-litio en hexano (4,0 ml) a -78 °C y la mezcla se agitó a -30 °C durante 30 minutos. Se añadió una disolución de ciclopentanocarbaldehído (0,972 g, 0,00990 moles) en THF (2 ml) a la mezcla anterior y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 2 horas. A continuación, la reacción se inactivó con una pequeña cantidad de disolución acuosa saturada de NH₄Cl, seguido de extracción con acetato de etilo, secando con MgSO₄, y concentrando a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 30 % de AcOEt en hexanos.

Etapas 2. 1'-[4-[Ciclopentil(fluoro)metil]fenil]ciclopropanocarbonitrilo

Se disolvió 1'-[4-[ciclopentil(hidroxi)metil]fenil]ciclopropanocarbonitrilo (600,0 mg, 0,002486 moles) en cloruro de metileno (10 ml, 0,2 moles), se enfrió a -78 °C, y a la disolución se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (0,328 ml, 0,00249 moles) (DAST). La mezcla de reacción resultante se calentó a ta y se agitó a ta durante 18 h. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo que contenía NaHCO₃ y la mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró proporcionando el producto.

Etapas 3. Ácido 1'-[4-[ciclopentil(fluoro)metil]fenil]ciclopropanocarboxílico

A una mezcla de 1'-[4-[ciclopentil(fluoro)metil]fenil]ciclopropanocarbonitrilo (600,0 mg, 0,002466 moles) y 19,4 M de hidróxido sódico en agua (0,51 ml) se añadió 1,2-etanodiol (5 ml, 0,09 moles), y la mezcla se sometió a reflujo a 100 °C durante la noche. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con éter. A continuación, la fase acuosa se acidificó con HCl y se extrajo con éter. A continuación, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró proporcionando el producto deseado.

Etapas 4.

El acoplamiento de BOP se realizó en condiciones análogas a aquellas brevemente expuestas en el Ejemplo 95, Etapa B. EM/CL: 435,2 (M+H⁺).

Ejemplo 213

(1R)-1'-[1-[4-(Tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil]ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Etapas 1. Ácido 1-(4-hidroxifenil)ciclopropanocarboxílico

Una disolución de ácido 1-(4-metoxifenil)ciclopropanocarboxílico (0,70 g, 0,0036 moles) con 1,0 M de L-Selectride® en tetrahidrofurano (18 ml) se irradió en microondas a 120 °C durante 2 horas. La completitud de la reacción se logró después de que la CL-EM indicara que el material de partida se había consumido. A continuación, la mezcla de reacción se acidificó (pH=2) con disolución concentrada HCl. La mezcla se concentró y el residuo se diluyó con agua y se agitó a ta para precipitar el producto sólido blanco, que se filtró y se secó a vacío dando el producto deseado. La estructura se confirmó por RMN ¹H.

Etapas 2. 1'-[1-(4-Hidroxifenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Una disolución de ácido 1-(4-hidroxifenil)ciclopropanocarboxílico (0,250 g, 0,00140 moles), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (0,652 g, 0,00147 moles) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml, 0,026 moles) se agitó a ta durante 10 minutos. A continuación, la disolución se enfrió a 0 °C y se añadió (1R)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona (0,53 g, 0,0014 moles) a la disolución seguido de N,N-diisopropiletilamina (610 µl, 0,0035 moles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después del procesamiento, se obtuvieron 0,95 g del producto en bruto, que se usó sin más purificación.

Etapas 3.

Se agitó una mezcla de (1R)-1'-[1-(4-hidroxifenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona (10 mg, 0,00003 moles), tetrahidro-4H-piran-4-ol (6,5 µl, 0,000068 moles), azodicarboxilato de diisopropilo (13 µl, 0,000068 moles) y trifenilfosfina (18 mg, 0,000068 moles) en tetrahidrofurano (200 µl, 0,002 moles) a temperatura ambiente durante la noche. Se purificó con HPLC prep proporcionando 2,3 mg de producto. CL-EM: m/z 435,1 (M+H⁺).

Ejemplo 214

(4-{1'-[1-(4-Hidroxifenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il}carbonil]ciclopropil}fenoxi)acetato de terc-butilo

Este compuesto se preparó mediante procedimientos análogos a aquellos en el Ejemplo 213, con la excepción de que la Etapa 3 en el Ejemplo 213 se sustituyó con el siguiente procedimiento: Una mezcla de 1'-[1-(4-hidroxifenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona (30 mg, 0,00004 moles), ácido acético, bromo-, 1,1-dimetiletil éster (9,5 µl, 0,000064 moles) y carbonato de cesio (42 mg, 0,00013 moles) en sulfóxido de dimetilo (500 µl, 0,007 moles) se irradió en microondas a 120 °C, durante 10 minutos. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. CL-EM: m/z 465,1 (M+H⁺); 487,1 (M+Na⁺).

Ejemplo 215

(4-{1-[[[(1R)-3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil}fenoxi)acetonitrilo

El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a aquellos en el Ejemplo 213, con la excepción de que la Etapa 3 se sustituyó con el siguiente procedimiento: Una mezcla de 1'-[[1-(4-hidroxifenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona (15 mg, 0,000043 moles), bromoacetonitrilo (4,3 µl, 0,000064 moles), carbonato de cesio (28 mg, 0,000086 moles) y yoduro de tetra-n-butilamonio (1 mg, 0,000003 moles) en sulfóxido de dimetilo (300 µl, 0,004 moles) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto en bruto se purificó con HPLC prep. CL-EM: m/z 390,1 (M+H)⁺; 412,1 (M+Na)⁺.

Ejemplo 216

(1R)-1'-[[1-{4-[(5-Metilisoxazol-3-il)metoxi]fenil]ciclopropil}carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del Ejemplo 215. CL-EM: m/z 446,2 (M+H)⁺; 468,2 (M+Na)⁺.

Ejemplo 217

(1R)-1'-[[1-{4-(Ciclopentilmetoxi)fenil]ciclopropil}carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 213. EM/CL: m/z 433,1 (M+H)⁺; 455,1 (M+Na)⁺.

Ejemplo 218

(1R)-1'-[[1-{4-(Quinolin-3-ilmetoxi)fenil]ciclopropil}carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del Ejemplo 213. EM/CL: 492,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 219

(1R)-1'-[[1-{4-(Quinolin-4-ilmetoxi)fenil]ciclopropil}carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del Ejemplo 213. EM/CL: 492,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 220

(1R)-1'-[[1-{4-(Quinolin-6-ilmetoxi)fenil]ciclopropil}carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del Ejemplo 213. EM/CL: 492,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 221

(1R)-1'-[[1-{4-(Piridin-3-ilmetoxi)fenil]ciclopropil}carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del Ejemplo 215. EM/CL: 442,2 (M+H)⁺ y 464,1 (M+Na)⁺.

Ejemplo 222

6-(Trifluorometil)-1'-[[1-{4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Etapa 1. 3-Oxo-6-(trifluorometil)-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato de terc-butilo

A una disolución de piperidina, 2,2,6,6-tetrametil- (0,608 ml, 0,00360 moles) en tetrahidrofurano (15,0 ml, 0,185 moles) a -75 °C se añadió n-butil-litio en hexano (2,5 M, 2,50 ml). Después de 15 minutos, se añadió una suspensión de ácido 6-(trifluorometil)nicotínico (477,8 mg, 0,002500 moles) en THF (3 ml) a la mezcla. La mezcla se agitó a -55 a -40 °C durante 2 horas. A continuación, se añadió 3-oxopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (370,4 mg, 0,002000 moles) en THF (2,0 ml) a la mezcla anterior y la temperatura de reacción se mantuvo a -40 °C. La mezcla se agitó a -

40 °C durante 30 minutos, a continuación se calentó lentamente a 0 °C. A la mezcla se añadió ácido acético (2,00 ml, 0,0352 moles) a 0 °C y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó cuidadosamente con NaHCO₃ y la mezcla resultante se extrajo con AcOEt (4x30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por CombiFlash con acetato de etilo/hexano dando el producto deseado. EM/CL: 359,1 (M+H⁺)

Etapas 2. Diclorhidrato de 6-(trifluorometil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Se trató 3-oxo-6-(trifluorometil)-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (0,49 g, 0,0014 moles) con cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4,0 M, 2,0 ml) a ta durante 1 h. A continuación, el disolvente se evaporó y el residuo se lavó con éter y se secó dando el producto deseado. EM/CL: 332,1 (M+H⁺)

Etapas 3. 6-(Trifluorometil)-1'H-({1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en la Etapa C del Ejemplo 94. EM/CL: 471,1 (M+H⁺).

Ejemplo 223

1'-({1-[4-(Trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)-6-(trifluorometil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 222. EM/CL: 487,1 (M+H⁺).

Ejemplo 224

1'-({1-[2,4-Difluorofenil]ciclopropil}carbonil)-6-(trifluorometil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 222. EM/CL: 439,1 (M+H⁺).

Ejemplo 225

1'-({1-[1,3-Benzotiazol-2-il]ciclopropil}carbonil)-6-(trifluorometil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 222. EM/CL: 460,1 (M+H⁺).

Ejemplo 226

1'-({1-[4-Clorofenil]ciclopropil}carbonil)-6-(trifluorometil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 222. EM/CL: 437,1 (M+H⁺)⁺.

Ejemplo 227

4-Fluoro-1'-({1-[quinolin-4-ilciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Etapas 1. 4-Fluoro-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato de terc-butilo

A una disolución de piperidina, 2,2,6,6-tetrametil- (0,984 ml, 0,00583 moles) en tetrahidrofurano (15,0 ml, 0,185 moles) a -75 °C se añadió 2,50 M de n-butil-litio en hexano (4,00 ml). Después de 15 minutos, se añadió una suspensión de ácido 2-fluoronicotínico (0,548 g, 0,00389 moles) en THF (5 ml) a la mezcla. La agitación continuó a -55 °C durante 1 h. Se añadió 3-oxopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,60 g, 0,0032 moles) en THF (2,0 ml) a la mezcla anterior, y la temperatura de reacción se mantuvo a -50 a -40 °C. La mezcla se agitó a -40 °C durante 30 min y a continuación se dejó calentar lentamente a 0 °C. A la mezcla se añadió ácido acético (4,0 ml, 0,070 moles) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a continuación se neutralizó cuidadosamente con NaHCO₃. La mezcla resultante se extrajo con AcOEt (4 x 30 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por CombiFlash con acetato de etilo/hexano dando el producto deseado 0,41 g. EM/CL: 309,1 (M+H⁺).

Etapas 2. Ácido 1-quinolin-4-ilciclopropanocarboxílico

Se añadió una disolución de NaOH en agua (2 ml, 50 %) a una mezcla de quinolin-4-ilacetoneitrilo (0,5 g, 0,002 moles), 1-bromo-2-cloro-etano (1,0 ml, 0,012 moles) y cloruro de benciltriethylamonio (0,1 g, 0,0004 moles) a 50 °C. Después de agitarse la mezcla a 50 °C durante 3 horas, se añadió 1,2-etanodiol (5 ml, 0,09 moles). A continuación,

la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con éter (3X). La fase acuosa se acidificó (pH = 2), y a continuación se extrajo con acetato de etilo (3X). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró proporcionando el producto deseado. EM/CL: 214,1 (M+H⁺).

Etapa 3.

Se añadió HCl en dioxano (4,0 M, 1 ml) a 4-fluoro-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (25,8 mg, 0,0000837 moles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de eliminarse los volátiles proporcionando la amina libre (sal de ácido clorhídrico), que posteriormente se usó en la reacción de acoplamiento. Se añadió 4-metilmorfolina (50 µl, 0,0004 moles) a una mezcla de ácido 1-quinol-in-4-ilciclopropanocarboxílico (17,8 mg, 0,0000837 moles), diclorhidrato de 4-fluoro-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona (23,5 mg, 0,0000837 moles) y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (45,7 mg, 0,0000879 moles) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml, 0,006 moles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto en bruto se purificó por CL prep-EM. EM/CL: 402,1 (M+H⁺).

Ejemplo 228

1'-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-4-fluoro-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos en el Ejemplo 227. EM/CL: 387,1 (M+H⁺).

Ejemplo 229

7-Fluoro-1'-[[1-(4-[(trifluorometil)tio]fenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Etapa 1. Ácido 1-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}ciclopropanocarboxílico

Una mezcla de {4-[(trifluorometil)tio]fenil}acetronitrilo (1,15 g, 0,00529 moles), 1-bromo-2-cloro-etano (880 µl, 0,010 moles), cloruro de benciltriethylamonio (70 mg, 0,0003 moles) y 1,5 ml de disolución al 50 % de NaOH-agua (peso/peso) se mantuvo a 50 °C con agitación durante 3 horas. Los datos de CL-EM soportaron que la reacción se había completado. A la disolución anterior se añadió 1,2-etanodiol (10 ml, 0,2 moles). La mezcla se calentó a 100 °C durante la noche. Después del procesamiento se obtuvieron 1,2 g de producto sólido. EM/CL: 387,1 (M+H⁺).

Etapa 2. 4-Fluoro-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo

A una disolución de 2,2,6,6-tetrametil-piperidina, (0,984 ml, 0,00583 moles) en tetrahydrofurano (15,0 ml, 0,185 moles) a -75 °C se añadió n-butil-litio en hexano (2,50 M, 4,00 ml). Después de 15 min, se añadió una suspensión de ácido 2-fluoronicotínico (0,548 g, 0,00389 moles) en THF (5 ml) a la mezcla. La mezcla se mantuvo a -55 °C con agitación durante 1 hora. Se añadió 3-oxopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,60 g, 0,0032 moles) en THF (2,0 ml) a la mezcla anterior mientras que la temperatura de reacción se mantuvo a -50 a -40 °C. La mezcla se agitó a -40 °C durante 30 minutos y a continuación se dejó lentamente calentar hasta 0 °C. A la mezcla se añadió ácido acético (4,0 ml, 0,070 moles) a 0 °C y la reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente con agitación durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó cuidadosamente con NaHCO₃ y la mezcla resultante se extrajo con AcOEt (4 x 30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre con MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por CombiFlash con acetato de etilo/hexano dando el producto deseado (0,41 g). EM/CL: 309,1 (M+H⁺).

Etapa 3. 7-Fluoro-1'-[[1-(4-[(trifluorometil)tio]fenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 227. EM/CL: 453,1 (M+H⁺).

Ejemplo 230

1'-[[1-(4-Bromofenil)ciclopropil]carbonil]-7-fluoro-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se formó usando procedimientos análogos a aquellos en el Ejemplo 229. EM/CL: 432,1 (M+H⁺).

Ejemplo 231

(1R)-1'-[[1-(1,3-Benzotiazol-2-il)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquél en la Etapa B del Ejemplo 95. El requisito

previo ácido 1-(1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxílico se preparó usando un procedimiento análogo al usado en la Etapa 2 del Ejemplo 227. EM/CL: 392,1 (M+H⁺).

Ejemplo 232

1'-[1-(1,3-Benzotiazol-2-il)ciclopropil]carbonil]-6-cloro-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Etapa 1. 6-Cloro-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato de terc-butilo

A una disolución de 2,2,6,6-tetrametil-piperidina, (508 mg, 0,00360 moles) en tetrahidrofurano (15,0 ml, 0,185 moles) a -75 °C se añadió 2,50 M de n-butil-litio en hexano (2,50 ml). Después de 15 minutos, se añadió una suspensión de ácido 6-cloronicotínico (393,9 mg, 0,002500 moles) en THF (2 ml). La mezcla se agitó a -55 °C a -20 °C durante 2 horas, a continuación se volvió a enfriar a -20 °C. Se añadió 3-oxopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (370,4 mg, 0,002000 moles) en THF (2,0 ml) a la mezcla anterior y la temperatura de reacción se mantuvo a -40 °C. Después de agitar durante 30 minutos, la reacción se dejó calentar lentamente hasta 0 °C. A la mezcla se añadió ácido acético (2,00 ml, 0,0352 moles) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó cuidadosamente con NaHCO₃. La mezcla resultante se extrajo con AcOEt (4 x 30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por CombiFlash con acetato de etilo/hexano dando el producto deseado.

Etapa 2. 1'-[1-(1,3-Benzotiazol-2-il)ciclopropil]carbonil]-6-cloro-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo a aquél en la Etapa 3 del Ejemplo 227. EM/CL: 426,6 (M+H⁺).

Ejemplo 233

6-Cloro-1'-([1-[4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidini]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquél descrito anteriormente para la síntesis del Ejemplo 232. EM/CL: 453,6 (M+H⁺).

Ejemplo 234

6-Cloro-1'-([1-(2-fluorofenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquél descrito anteriormente para la síntesis del Ejemplo 232. EM/CL: 387,6 (M+H⁺).

Ejemplo 235

(1R)-1'-([1-[4-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquél descrito anteriormente para la síntesis del Ejemplo 231. EM/CL: 452,8 (M+H⁺).

Ejemplo 236

4-(1'-([1-(1R)-3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1-il]carbonil)ciclopropil)benzonitrilo

Una mezcla desgasificada de (1R)-1'-([1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona (36,0 mg, 0,0000979 moles) (Ejemplo 83), cianuro de cinc (23,4 mg, 0,000196 moles), bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (31 mg, 0,000059 moles) y polvo de cinc (11,5 mg, 0,000176 moles) en N-metilpirrolidinona (1,00 ml, 0,0104 moles) se calentó a 150 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de una almohadilla de Celite y el sólido se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con NH₄OH 2 N (20 ml) y salmuera sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por CombiFlash con 10-20 % de EtOAc/hexanos dando el producto. EM/CL: 359,1 (M+H⁺).

Ejemplo 238

(1R)-1'-([1-(4-Bromofenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Etapa 1. Ácido 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxílico

Se añadió hidróxido sódico, disolución acuosa al 50 % (60,4 ml, 1,58 moles) a una mezcla de 4-

bromobencenoacetronitrilo (30 g, 0,2 moles), cloruro de benciltriethylamonio (2,8 g, 0,012 moles) y 1-bromo-2-cloroetano (26,5 ml, 0,320 moles) a 50 °C durante 5 horas. Se añadió 1,2-etanodiol (306,0 ml, 5,491 moles) a la mezcla y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla se vertió en agua con hielo (60 ml) y se extrajo con éter etílico (2 x 150 ml). La fase acuosa se acidificó (pH = 2) con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo fue el producto deseado (36,6 g) que se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación. La RMN ¹H confirmó la estructura del producto.

Etapa 2.

A una disolución con agitación de ácido 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxílico (1,616 g, 0,006704 moles) en N,N-dimetilformamida anhidra (12,0 ml, 0,155 moles) a temperatura ambiente se añadió ácido (7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]hept-1-il)metanosulfónico - (1R)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona (1:1) (2,569 g, 0,006095 moles, Ejemplo 96, Etapas 1-2), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (3,057 g, 0,006704 moles), seguido de N,N-diisopropiletilamina (4,27 ml, 0,0244 moles). La disolución transparente resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La CL-EM mostró que la reacción se había completado. La reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml), y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2x). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por CombiFlash con 30-70 % de EtOAc/hexanos dando el producto como un sólido incoloro (2,258 g, 90 % de rendimiento). EM/CL (M+H⁺) = 412,1.

Ejemplo 239

(1R)-1'-{[1-[4-(Pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Una mezcla de (1R)-1'-{[1-(4-bromofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona (68,0 mg, 0,000165 moles, Ejemplo 238), pirrolidina (42 µl, 0,00049 moles), hexacarbonilo de molibdeno (44 mg, 0,00016 moles), trans-di(μ-acetato)bis[o-(di-o-tolilfosfino)bencil]dipaladio (II) (16 mg, 0,000016 moles) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (76 µl, 0,00049 moles) (DBU) en tetrahidrofurano anhidro (2,0 ml, 0,025 moles) en un vial de microondas se irradió con microondas a 150 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se purificó por HPLC prep proporcionando el producto como un sólido (55,9 mg, 79 % de rendimiento). EM/CL (M+H⁺) = 431,1.

Ejemplo 240

4-(1-{[(1R)-3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1-il]carbonil}ciclopropil)benzohidrazida

Una mezcla de (1R)-1'-{[1-(4-bromofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona (229 mg, 0,000555 moles, Ejemplo 238), hidracina (53 µl, 0,0017 moles), hexacarbonilo de molibdeno (0,150 g, 0,000555 moles), trans-di(μ-acetato)bis[o-(di-o-tolilfosfino)bencil]dipaladio (II) (54 mg, 0,000056 moles) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (254 µl, 0,00167 moles) (DBU) en N-metilpirrolidinona anhidra (2,0 ml, 0,021 moles) y tetrahidrofurano (1,0 ml, 0,012 moles) en un vial de microondas se irradió con microondas a 170 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se filtró. El filtrado se purificó por HPLC prep proporcionando el producto como un sólido (3,2 mg, 2 % de rendimiento para dos etapas). EM/CL (M+H⁺) = 392,1.

Ejemplo 241

N-Metil-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1-il]carbonil}ciclopropil)benzamida

Este compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al brevemente expuesto anteriormente para la síntesis del Ejemplo 238. EM/CL (M+H⁺) = 391,2.

Ejemplo 242

4-(1-{[(1R)-3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1-il]carbonil}ciclopropil)bencenocarbotioamida

Una mezcla de 4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1-il]carbonil}ciclopropil)benzonitrilo (126 mg, 0,000352 moles, Ejemplo 236), 7,34 M de sulfuro de amonio en agua (145 µl) (50 % en peso en agua) en metanol (3,5 ml, 0,087 moles) en un vial de microondas se irradió con microondas a 100 °C durante 60 minutos. La reacción se inactivó con agua (15 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2x). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por CombiFlash con 40-90 % de EtOAc/hexanos proporcionando el producto como un sólido amarillo (65,5 mg, 48 % de rendimiento). (M+H⁺) = 393,1.

Ejemplo 243

(1R)-1'-[(1-{4-(2-(Trifluorometil)-1H-imidazol-4-il)fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona*Etapla 1. 1-Fenilciclopropanocarboxilato de metilo*

Se añadió yoduro de metilo (2,8 ml, 0,045 moles) a una mezcla de ácido 1-fenilciclopropanocarboxílico (4,9 g, 0,030 moles) y carbonato de potasio (8,3 g, 0,060 moles) en N,N-dimetilformamida (40 ml, 0,5 moles) a temperatura ambiente y a continuación se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con éter, se lavó con agua (x2) y salmuera sucesivamente, se secó y se concentró dando el producto deseado.

Etapla 2. 1-[4-(Cloroacetil)fenil]ciclopropanocarboxilato de metilo

Se añadió tricloruro de aluminio (7,9 g, 0,060 moles) en porciones a una mezcla de 1-fenilciclopropanocarboxilato de metilo (3,5 g, 0,020 moles) y cloruro de cloroacetilo (2,0 ml, 0,026 moles) en disulfuro de carbono (40 ml, 0,7 moles) a 15-25 °C y a continuación la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se vertió en HCl conc. (10 ml) en hielo (100 g) y a continuación se extrajo con éter. El extracto de éter se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El producto se purificó por CombiFlash usando hexano/EtOAc (EA máx. 20 %). El producto final se analizó por RMN ¹H, que mostró que el producto era una mezcla de isómeros *para* y *meta* sustituidos con una relación de 3:2.

Etapla 3. Ácido 1-[4-[2-(trifluorometil)-1H-imidazol-4-il]fenil]ciclopropanocarboxílico

Una mezcla de 1-[4-(cloroacetil)fenil]ciclopropanocarboxilato de metilo (0,20 g, 0,00079 moles) y 2,2,2-trifluoroetanimidamida (0,18 g, 0,0016 moles) en etanol (5,0 ml, 0,086 moles) se sometió a reflujo durante 4 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ sat. y salmuera sucesivamente, se secó y se concentró. El residuo se trituró con éter y se filtró proporcionando el éster metílico. CL-EM: 311,1 (M+H)⁺. El éster se hidrolizó usando hidróxido de litio (6,0 eq.) en metanol/agua (3:1) a reflujo durante 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se concentró y el pH se ajustó a 2~3 añadiendo HCl 1 N. El precipitado resultante se filtró y se secó proporcionando el producto deseado. CL-EM: 297,1 (M+H)⁺.

Etapla 4. (1R)-1'-[(1-{4-[2-(Trifluorometil)-1H-imidazol-4-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo a aquél brevemente expuesto en la Etapa 2 del Ejemplo 238. EM/CL: 468,2 (M+H⁺).

Ejemplo 244**(1R)-1'-[(1-{4-(1-Metil-1H-pirazol-3-il)fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

A una disolución de (1R)-1'-[(1-{4-(bromofenil)ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona (20 mg, 0,00005 moles, Ejemplo 238) en tetrahydrofurano (0,2 ml, 0,002 moles) se añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,2 mg, 0,0000002 moles), tri-*tert*-butilfosfina (0,12 mg, 5,8 x 10⁻⁷ moles), ácido (1-metil-1H-pirazol-3-il)borónico (6,8 mg, 0,0000534 moles). La mezcla se calentó a 120 °C bajo microondas durante 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con metanol y se purificó con HPLC prep proporcionando el producto deseado. EM/CL: 414,2 (M+H⁺).

Ejemplo 245**N-Ciclopropil-4'-(1-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1-il]carbonil)ciclopropil)bifenil-4-carboxamida**

Este compuesto se preparó usando un método análogo al usado para la síntesis del Ejemplo 244. EM/CL: 493,2 (M+H⁺).

Ejemplo 246**(1R)-1'-[(1-{4-[5-(Trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Una mezcla de 4-(1-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1-il]carbonil)ciclopropil)bencenocarbotioamida (39 mg, 0,000099 moles, Ejemplo 242) e hidrazida del ácido trifluoroacético (28 mg, 0,00020 moles) en N,N-dimetilformamida anhidra (1,0 ml, 0,013 moles) en un vial de microondas se irradió con microondas a 120 °C durante 30 minutos. La CL-EM mostró que no hubo formación de producto y algo del material de partida se convirtió en nitrilo. A continuación se añadió 7,34 M de sulfuro de amonio en agua (27 µl) y trietilamina (28 µl, 0,00020 moles). La mezcla de reacción se irradió con microondas a 100 °C

durante 1,5 horas. La mezcla de reacción en bruto se purificó por HPLC prep dando el producto como un sólido incoloro (6,6 mg, 14 % de rendimiento), además del material de partida recuperado (16,7 mg, 43 % de recuperación de M.P.). EM/CL ($M+H^+$) = 469,2

5 Ejemplo 247

(1R)-1'-([1-[4-(1H-Tetrazol-5-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Una mezcla de 4-(1-([1-(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil)benzonitrilo (50,0 mg, 0,000140 moles, Ejemplo 236), azida de sodio (109 mg, 0,00167 moles) y cloruro de amonio (89,6 mg, 0,00167 moles) en N,N-dimetilformamida anhidra (1,4 ml, 0,018 moles) en un vial de microondas se irradió con microondas a 180 °C durante 40 minutos. La CL-EM mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó por HPLC prep dando el producto como un sólido incoloro (44,5 mg, 80 % de rendimiento). EM/CL ($M+H^+$) = 402,1.

Ejemplo 248

(1R)-1'-([1-[4-(2-Amino-1,3-oxazol-4-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

20 Etapa 1. Ácido 1-[4-(2-amino-1,3-oxazol-4-il)fenil]ciclopropanocarboxílico

Una mezcla de 1-[4-(cloroacetil)fenil]ciclopropanocarboxilato de metilo (0,20 g, 0,00079 moles, Ejemplo 243, Etapas 1 y 2) y urea (0,095 g, 0,0016 moles) en etanol (5,0 ml, 0,086 moles) se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO_3 sat., salmuera, se secó y se concentró. El éster metílico se purificó por CombiFlash usando $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (máx. de EtOAc 100 %). El éster se hidrolizó usando hidróxido de litio (6,0 eq.) en metanol/THF y a continuación se acidificó añadiendo HCl 1 N. El disolvente se eliminó a vacío y el producto en bruto se usó en la siguiente etapa. CL-EM: 259,2 ($M+H^+$) éster metílico; 245,2 ($M+H^+$) ácido

30 Etapa 2.

El acoplamiento mediado por BOP se realizó usando un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 338.

Ejemplo 249

(1R)-1'-([1-(4-Pirimidin-5-ilfenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Una mezcla de (1R)-1'-([1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona (15,0 mg, 0,0000408 moles, preparada mediante un procedimiento análogo a aquél en la Etapa 1 del Ejemplo 173), ácido pirimidin-5-ilborónico (5,6 mg, 0,000045 moles), tris(dibenciliden-acetona)dipaladio (0) (2 mg, 0,000002 moles) y tri-*tert*-butilfosfina (0,8 mg, 0,000004 moles), carbonato de cesio (16 mg, 0,000049 moles) en 1,4-dioxano (1,0 ml, 0,013 moles) se irradió en microondas a 90 °C durante 30 minutos. El producto en bruto se purificó con HPLC prep. EM/CL: 412,2 ($M+H^+$).

45 Ejemplo 250

(1R)-1'-([1-[4-(6-Fluoropiridin-3-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

50 Etapa 1. (1R)-1'-([1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

A una disolución de (1R)-1'-([1-(4-bromofenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona (0,55 g, 0,0013 moles, Ejemplo 238) y 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (0,37 g, 0,0015 moles) en 1,4-dioxano (8,0 ml, 0,10 moles) se añadieron acetato de potasio (0,39 g, 0,0040 moles), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (40 mg, 0,00007 moles) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II), complejo con diclorometano (1:1) (50 mg, 0,00007 moles) bajo nitrógeno y la reacción se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró. El producto se purificó por CombiFlash usando $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{BtOAc}$ (máx. de EA 60 %). CL-EM: 460,2 ($M+H^+$)

60 Etapa 2.

A una disolución de (1R)-1'-([1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona (130 mg, 0,00029 moles) en 1,4-dioxano (1 ml, 0,01 moles) se añadieron 5-bromo-2-fluoropiridina (0,060 ml, 0,00058 moles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (1 mg, 0,000001 moles), tri-*tert*-butilfosfina (0,71 mg, 0,0000035 moles) y fluoruro de potasio (56 mg, 0,00096 moles). La mezcla se calentó a 110 °C bajo nitrógeno durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera

sucesivamente, se secó y se concentró. El producto se purificó por CombiFlash usando CH₂Cl₂/EtOAc (máx. de EA 30 %). CL-EM: 429,2 (M+H⁺)

Ejemplo 251

(1R)-1'-({1-[4-(6-Pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Una mezcla de (1R)-1'-({1-[4-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona (20,0 mg, 0,0000467 moles, Ejemplo 250), pirrolidina (7,8 µl, 0,000093 moles) en sulfóxido de dimetilo (0,5 ml, 0,007 moles) se calentó a 100 °C en un tubo cerrado durante 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep. CL-EM: 480,2 (M+H⁺)

Ejemplo 252

N-Ciclopropil-5-[4-(1-{{(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il}carbonil}ciclopropil)fenil]piridin-2-carboxamida

Etapas 1. Ácido 5-bromopiridin-2-carboxílico

Se añadió hidróxido de litio, monohidratado (0,39 g, 0,0092 moles) a una mezcla de éster metílico del ácido 5-bromopiridin-2-carboxílico (0,25 g, 0,0012 moles) en tetrahidrofurano (4,8 ml, 0,059 moles) y agua (2,0 ml) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y se ajustó para ser ácida (pH = ~4) añadiendo HCl 1 N. El producto se extrajo con acetato de etilo y el extracto combinado se concentró dando el producto deseado. CL-EM: 202,0/204,0 (M+H⁺)

Etapas 2. 5-Bromo-N-ciclopropilpiridin-2-carboxamida

Se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,69 ml, 0,0040 moles) a una mezcla de ácido 5-bromopiridin-2-carboxílico (400 mg, 0,002 moles), ciclopropilamina (0,16 ml, 0,0024 moles) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (1,1 g, 0,0024 moles) en N,N-dimetilformamida (9,4 ml, 0,12 moles) a 0 °C y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera sucesivamente, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto se purificó por CombiFlash eluyendo con CH₂Cl₂/EtOAc (máx. de EtOAc 20 %). CL-EM: 241,1/243,1 (M+H⁺)

Etapas 3.

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 250. CL-EM: 494,2 (M+H⁺)

Ejemplo 253

N-Metil-5-[4-(1-{{(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il}carbonil}ciclopropil)fenil]piridin-2-carboxamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquél brevemente expuesto anteriormente en el Ejemplo 250. EM/CL: 468,2 (M+H⁺).

Ejemplo 254

(1R)-1'-({1-[4-(Metilsulfonil)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Etapas 1. (1R)-1'-({1-[4-(Metiltio)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al usado en la Etapa 2 del Ejemplo 238. EM/CL: 380,1 (M+H⁺).

Etapas 2.

A una disolución de (1R)-1'-({1-[4-(metiltio)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona (50 mg, 0,00008 moles) y cloruro de metileno (300 µl, 0,005 moles) se añadió ácido m-cloroperbenzoico (97 mg, 0,00040 moles) en porciones. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto se purificó por HPLC prep proporcionando el producto deseado (17,8 mg). CL-EM: m/z 412,0 (M+H⁺); 434,0 (M+Na⁺).

Ejemplo 255

(1R)-1'-[(1-{4-[(Trifluorometil)tio]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos usados en las Etapas 1-2 del Ejemplo 238. CL-EM: m/z 434,0 (M+H⁺). 456,0 (M+Na⁺).

Ejemplo 256**(1R)-1'-[(1-(4-Cloro-2-fluorofenil)ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos usados en las Etapas 1-2 del Ejemplo 238. CL-EM: m/z 386,4 (M+H⁺).

Ejemplo 257**(1R)-1'-[(1-{4-(2-Oxopiridin-1(2H)-il)fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

A una disolución de (1R)-1'-[(1-(4-bromofenil)ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona (30,0 mg, 0,0000728 moles, Ejemplo 238), pirid-2-ona (8,30 mg, 0,0000873 moles) en 1,4-dioxano (2 ml, 0,02 moles) se añadieron (1S,2S)-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (2,1 mg, 0,000014 moles), yoduro de cobre (I) (1,4 mg, 0,0000073 moles) y carbonato de potasio (21,1 mg, 0,000153 moles). La mezcla se calentó a 160 °C durante 60 minutos. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró y se purificó usando HPLC prep. EM/CL: 427,1 (M+H⁺).

Ejemplo 258**4-[4-(1'-[(1R)-3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil]fenil]piperazin-1-carboxilato de metilo***Etapas 1. 1-(4-Bromofenil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo*

Se pasó isobutileno (80,0 ml, 0,847 moles) a través de una mezcla de ácido 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxílico (10,0 g, 0,0415 moles, Ejemplo 238, Etapa 1) y ácido sulfúrico (1,0 ml, 0,019 moles) a -78 °C. La mezcla se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El isobutileno se evaporó a temperatura ambiente y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml), y se lavó con agua y salmuera sucesivamente. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida dando el producto deseado.

Etapas 2. 4-[4-[1-(terc-Butoxicarbonil)ciclopropil]fenil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxilato de *terc*-butilo (297,2 mg, 0,001000 moles), piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (186,2 mg, 0,001000 moles), *terc*-pentóxido de sodio (110,1 mg, 0,001000 moles), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo, con diclorometano (1:1) (24,5 mg, 0,0000300 moles) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (16,6 mg, 0,0000300 moles) se desaireó y a continuación se cargó con nitrógeno. A la mezcla se añadió tolueno (3,0 ml, 0,028 moles), y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla se vertió en agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo (4 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera sucesivamente, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por CombiFlash con acetato de etilo/hexano.

Etapas 3. 4-[4-[1-(terc-Butoxicarbonil)ciclopropil]fenil]piperazin-1-carboxilato de metilo

Se trató 4-[4-[1-(terc-butoxicarbonil)ciclopropil]fenil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (16,0 mg, 0,0000397 moles) con cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4,0 M, 0,20 ml) a ta durante 30 min. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en acetonitrilo (1,0 ml, 0,019 moles) y se trató con N,N-diisopropiletilamina (20,0 µl, 0,000115 moles) y cloroformiato de metilo (5,0 µl, 0,000065 moles). Después de 30 min, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo fue el producto deseado, que se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación. EM/CL: 361,2 (M+H⁺).

Etapas 4.

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al usado en la Etapa 2 del Ejemplo 238. EM/CL: 476,4 (M+H⁺).

Ejemplo 259**(1R)-1'-[(1-{4-[4-(Metilsulfonil)-2-oxopiperazin-1-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Etapa 1. 3-Oxo-4-[4-(1-[[1R]-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil]fenil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al usado anteriormente para la síntesis del Ejemplo 257. EM/CL: 532,2 (M+H⁺).

Etapa 2. (1R)-1'-[4-(2-Oxopiperazin-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

A una disolución de 3-oxo-4-[4-(1-[[1R]-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil]fenil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (180 mg, 0,00034 moles) en metanol (2 ml, 0,05 moles) se añadió 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (0,4 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 3 horas y a continuación se concentró. EM/CL: 432,2 (M+H⁺).

Etapa 3.

A una disolución de (1R)-1'-[4-(2-oxopiperazin-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona (36 mg, 0,000083 moles) en acetonitrilo (0,5 ml, 0,01 moles) se añadieron trietilamina (29 µl, 0,00021 moles) y cloruro de metanosulfonilo. Después de agitar a ta durante 3 horas, el producto en bruto se aisló y se purificó por HPLC prep. EM/CL: 510,2 (M+H⁺).

Ejemplo 260

7-Fluoro-1'-[1-[4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Etapa 1. 1-(4-Bromofenil)ciclopropanocarbonitrilo

Se añadió hidróxido sódico (disolución al 50 %, 29,3 g, 0,505 moles) a una mezcla de 4-bromo-bencenoacetronitrilo (9,80 g, 0,0500 moles), cloruro de benciltrietilamonio (0,90 g, 0,0040 moles), etano, y 1-bromo-2-cloro- (14,5 g, 0,101 moles) a 50 °C durante la noche. La mezcla se vertió en agua con hielo (80 ml) y se extrajo con éter etílico (4 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con disolución acuosa de HCl (1 N, 20 ml) y salmuera (2 x 30 ml) sucesivamente, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo fue el producto deseado, que se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 1. 1-(4-(3-(Trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]ciclopropanocarbonitrilo

A una disolución de 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarbonitrilo (600 mg, 0,003 moles), 3-(trifluorometil)-1H-pirazol (441 mg, 0,00324 moles) en tolueno (2 ml, 0,02 moles) y N,N-dimetilformamida (3 ml, 0,04 moles) se añadieron (1S,2S)-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (77 mg, 0,00054 moles), yoduro de cobre (I) (51 mg, 0,00027 moles) y carbonato de potasio (784 mg, 0,00567 moles). La mezcla se irradió en microondas a 200 °C durante 60 minutos y a continuación se filtró. El filtrado se diluyó con metanol, y el producto del filtrado se aisló y se purificó usando HPLC prep. Podría obtenerse producto adicional a partir del precipitado disolviendo el precipitado en EtOAc, lavando con NaHCO₃ sat., salmuera, secando con MgSO₄ y concentrando para la purificación.

Etapa 3. Ácido 1-[4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]ciclopropanocarboxílico

A una disolución de hidróxido sódico en agua (19,4 M, 0,1 ml) se añadió 1,2-etanodiol (2 ml, 0,03 moles) y la mezcla se sometió a reflujo a 120 °C durante 20 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se lavó con éter. La disolución acuosa se acidificó con HCl y se extrajo con éter. La fase orgánica de la extracción se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró proporcionando el producto.

Etapa 4.

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 94.

Ejemplo 261

N-[4-(1-[[1R]-3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil]fenil]ciclopropanocarboxamida

Etapa 1. 1-[4-[(terc-Butoxicarbonil)amino]fenil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxilato de *terc*-butilo (320,0 mg, 0,001077 moles, Ejemplo 258, Etapa 1), carbamato de *t*-butilo (180,0 mg, 0,001536 moles), bencilato de sodio (175,01 mg, 0,0015075 moles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (16,5 mg, 0,0000180 moles) y tri-*terc*-butilfosfina (18,8 mg, 0,0000929 moles) en tolueno (3,0 ml, 0,028 moles) se desaireó y a continuación se cargó con nitrógeno. La mezcla resultante se

calentó a 100 °C durante la noche. Después de enfriarse, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por CombiFlash con acetato de etilo/hexano dando el producto deseado.

5 *Etapas 2. Ácido 1-(4-aminofenil)ciclopropanocarboxílico*

Se añadió HCl 4,0 M en dioxano a 1-{4-[(*tert*-butoxicarbonil) amino]fenil}ciclopropanocarboxilato de *tert*-butilo (160 mg, 0,00048 moles). Después de agitar a ta durante 2 h, los volátiles se eliminaron a vacío y el residuo resultante se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

10

Etapas 3. (1S)-1'-[[1-(4-Aminofenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Se añadió 4-metilmorfolina (260 µl, 0,0024 moles) a una mezcla de ácido 1-(4-aminofenil)ciclopropanocarboxílico (0,48 mmoles, 0,00048 moles), ácido [(1R,4S)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]hept-1-il]metanosulfónico - (1S)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona (1:1) ($2,0 \times 10^{-2}$ mg, 0,00048 moles), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (261 mg, 0,000502 moles) o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (222 mg, 0,000502 moles) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml, 0,019 moles). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. El producto en bruto se purificó por CL prep-EM. EM/CL: 349,0 (M+H⁺).

20 *Etapas 4. N-[4-(1-[[[(1R)-3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil]fenil]ciclopropanocarboxamida*

Se añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (17 mg, 0,000038 moles) a una disolución de (1R)-1'-[[1-(4-aminofenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona (12 mg, 0,000034 moles), ácido ciclopropanocarboxílico (3,0 µl, 0,000038 moles) y 4-metilmorfolina (15 µl, 0,00014 moles) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml, 0,006 moles). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. Se purificó por CL prep-EM. EM/CL: 417,2 (M+H⁺).

30 **Ejemplo 262**

N-[4-(1-[[[(1R)-3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil]fenil]bencenosulfonamida

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos en la Etapa 1 del Ejemplo 202, y en las Etapas 2-3 del Ejemplo 261. EM/CL: 489,2 (M+H⁺).

Ejemplo 263

40 **Alil[4-(1-[[[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil]fenil]carbamato de metilo**

*Etapas 1. 1-[4-(Alilamino)fenil]ciclopropanocarboxilato de *tert*-butilo*

Este compuesto se preparó a partir de N-2-propenil-2-propen-1-amina usando el protocolo de acoplamiento brevemente expuesto en el Ejemplo 258, Etapa 2. El otro producto principal fue 1-[4-(dialilamino)fenil]ciclopropanocarboxilato de *tert*-butilo.

Etapas 2. Ácido 1-[4-[alil(metoxicarbonil)amino]fenil]ciclopropanocarboxílico

Se añadió cloroformiato de metilo (34 µl, 0,00044 moles) a una mezcla de 1-[4-(alilamino)fenil]ciclopropanocarboxilato de *tert*-butilo ($6,0 \times 10^{-1}$ mg, 0,00022 moles) y trietilamina (92 µl, 0,00066 moles) en acetonitrilo (1,0 ml, 0,019 moles) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 minutos, a continuación se lavó con agua, y a continuación se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron. Al residuo se añadió HCl 4,0 M en dioxano y la reacción se agitó a ta durante 2 h. El disolvente se eliminó a vacío y se usó en la siguiente etapa. EM/CL: 276,2 (M+H⁺).

Etapas 3.

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo a aquél en la Etapa 3 del Ejemplo 261. EM/CL: 447,2 (M+H⁺).

Ejemplo 264

(1R)-1'-[[1-[4-(1H-1,2,4-Triazol-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo

257. EM/CL: 401,1 (M+H⁺).

Ejemplo 265

5 (1R)-1'-[(1-Quinolin-6-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 238. EM/CL: 385,2 (M+H⁺).

10 Ejemplo 266

(1R)-1'-[(1-Piridin-4-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

15 Este compuesto se preparó usando un método similar al brevemente expuesto en la síntesis del Ejemplo 238, a partir de 1-piridin-4-ilciclopropanocarboxilato de etilo. EM/CL: 335,1 (M+H⁺).

Ejemplo 267

20 (1R)-1'-[(1-Quinolin-4-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un método similar al brevemente expuesto en la síntesis del Ejemplo 238. EM/CL: 385,1 (M+H⁺).

Ejemplo 268

25 (1R)-1'-[(1-Quinolin-2-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un método similar al brevemente expuesto en la síntesis del Ejemplo 238. EM/CL: 385,2 (M+H⁺).

Ejemplo 269

30 (1R)-1'-[(1-Piridin-2-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

35 Este compuesto se preparó usando un método similar al brevemente expuesto en la síntesis del Ejemplo 238, a partir de 1-piridin-2-ilciclopropanocarboxilato de metilo. EM/CL: 335,1 (M+H⁺).

Ejemplo 270

40 (1R)-1'-[[1-(1,3-Benzotiazol-2-il)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un método similar al brevemente expuesto en la síntesis del Ejemplo 238. EM/CL: 391,1 (M+H⁺).

45 Ejemplo 271

2-(1'-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]pirrolidin-3-il)-1,3-tiazol

50 Etapa 1. 3-Hidroxi-3-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió 1,600 M de n-butil-litio en hexano (1,0x10⁻¹ ml) a 1,3-tiazol (0,958 ml, 0,0135 moles) en THF (20 ml) a -78 °C. Después de 30 minutos, se añadió 3-oxopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,50 g, 0,0135 moles) en THF (10 ml), y la mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por columna ultrarrápida (50 % de EtOAc/hexanos a EtOAc puro) dando el producto deseado (2,57 g, 70 %).

Etapa 2. Trifluoroacetato de 2-(2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-1,3-tiazol

60 Se disolvió 3-hidroxi-3-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 0,0037 moles) en ácido trifluoroacético (10,0 ml, 0,130 moles) bajo N₂ a ta. El matraz de reacción se envolvió con lámina de aluminio y la mezcla se agitó a reflujo durante 3 h. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se concentró a vacío y se usó directamente para la siguiente etapa sin más purificación.

65 Etapa 3. Trifluoroacetato de 2-pirrolidin-3-il-1,3-tiazol

A una disolución de trifluoroacetato de 2-(2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-1,3-tiazol (2,49 g, 0,00936 moles) en metanol (100,0 ml, 2,469 moles) se añadió dióxido de platino (320 mg, 0,0014 moles) y la mezcla resultante se hidrogenó en un agitador Parr a 56 psi durante 3 h. Después de la filtración, el filtrado se concentró a vacío y se secó bajo alto vacío dando el producto deseado como un sólido. CL-EM (M + H) 155,2 (base).

Etapa 4.

El compuesto del título se preparó usando el método de acoplamiento de BOP que se expuso brevemente en la síntesis del Ejemplo 1. EM/CL (M+H) 333,2 (base).

Ejemplo 272

1'-[[1-(4-Metilfenil)ciclopropil]carbonil]espiro[pirido[3,4-d][1,3]oxazin-4,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona

Etapa 1. 3-{3-[(terc-Butoxicarbonil)amino]piridin-4-il}-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de bencilo

A un matraz redondo secado a la llama con brazo lateral para el termómetro, equipado con una barra de agitación, se añadió piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (1,104 g, 0,005684 moles) en 75 ml de THF bajo atmósfera inerte. La disolución se enfrió a -78 °C y a continuación se añadió gota a gota 1,7 M de *terc*-butil-litio en pentano (7,4 ml). La disolución resultante se agitó durante 2 h a -78 °C, seguido de la adición de 3-oxopirrolidin-1-carboxilato de bencilo (1,038 g, 0,004736 moles) en 75 ml de THF. La reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se trataron con salmuera y a continuación sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por CombiFlash usando 50-80 % de acetato de etilo/hexano para recuperar el material de partida (0,9 g) y a continuación 100 % de acetato de etilo para obtener el producto (0,5 g). El producto se verificó por datos de CL-EM y RMN.

Etapa 2. 3-(3-Aminopiridin-4-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato-bis(trifluoroacetato) de bencilo (sal)

A una disolución con agitación de 3-{3-[(terc-butoxicarbonil)amino]piridin-4-il}-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de bencilo (4,38 g, 0,0106 moles) en cloruro de metileno (12,00 ml, 0,1872 moles) a ta se añadió ácido trifluoroacético (10,00 ml, 0,1298 moles) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h. La CL-EM (m+1, 314,2) indicó que la reacción se había completado. Los volátiles se eliminaron y los datos de RMN soportaron formación del producto deseado.

Etapa 3. 1-Oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[pirido[3,4-d][1,3]oxazin-4,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato de bencilo

A una disolución de 3-(3-aminopiridin-4-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato bis(trifluoroacetato) de bencilo (sal) (0,4239 g, 0,0007830 moles) en 4 ml de THF se añadió trietilamina (0,4365 ml, 0,003132 moles) a 0 °C. A continuación, se añadió rápidamente una disolución de trifosgeno (0,2323 g, 0,0007830 moles) en 3 ml de THF. La mezcla se agitó y se monitorizó por CL-EM durante 45 min a 0 °C. Después de 4 h, la reacción se inactivó con bicarbonato sódico saturado y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se trataron con salmuera y a continuación sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por CombiFlash.

Etapa 4. Espiro[pirido[3,4-d][1,3]oxazin-4,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona

A una disolución de 2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[pirido[3,4-d][1,3]oxazin-4,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato de bencilo (461,00 mg, 0,0013585 moles) en diclorometano (10,00 ml, 0,1560 moles) y metanol (10 ml, 0,2 moles) se añadió paladio (92 mg, 0,00086 moles). La reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno usando un balón durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró proporcionando el producto (rendimiento cuantitativo).

Etapa 5.

El compuesto del título se preparó por una reacción de acoplamiento mediada por BOP análoga a la brevemente expuesta en la síntesis del Ejemplo 1.

Ejemplo 273

1'-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-3-piridin-4-ilpirrolidin-3-ol

Etapa 1. 3-Hidroxi-3-piridin-4-ilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se añadió 1,600 M de *n*-butil-litio en hexano (0,810 ml) a una disolución de clorhidrato de 4-bromopiridina (210 mg, 1,1 mmoles) en éter (5 ml, 0,05 moles) a -78 °C. La disolución se agitó a -78 °C durante 30 min y a continuación se añadió 3-oxopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,001 moles) y la temperatura se mantuvo a -78 °C

durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó con MgSO_4 , y se concentró proporcionando el producto deseado.

Etapas 2. 3-Piridin-4-ilpirrolidin-3-ol

Al compuesto anterior se añadió cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4M, 1 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 2 horas y a continuación se concentró proporcionando el producto.

Etapas 3.

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento de acoplamiento mediado por BOP análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 1.

Ejemplo 274

1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-3-(3-fluoropiridin-4-il)pirrolidin-3-ol

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquél brevemente expuesto anteriormente para la síntesis del Ejemplo 273. EM/CL (M+H) 361,7.

Ejemplo 275

1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-3-(2-fluorofenil)pirrolidin-3-ol

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquél brevemente expuesto anteriormente para la síntesis del Ejemplo 273. EM/CL (M+H) 360,7.

Ejemplo 276

1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-3-[2-(hidroximetil)fenil]pirrolidin-3-ol

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquél brevemente expuesto anteriormente para la síntesis del Ejemplo 273. EM/CL (M+H) 372,7.

Ejemplo 277

1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-3-piridin-2-ilpirrolidin-3-ol

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquél brevemente expuesto anteriormente para la síntesis del Ejemplo 273.

Ejemplo 278

(1R)-1'-([1-[4-(Pirrolidin-1-ilmetil)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Etapas 1. 1-(4-Vinilfenil)ciclopropanocarbonitrilo

Una mezcla de (4-vinilfenil)acetonitrilo (2,1 g, 0,015 moles), 1-bromo-2-cloro-etano (1,4 ml, 0,016 moles) y cloruro de benciltriethylamonio (0,2 g, 0,0008 moles) en disolución acuosa de hidróxido sódico (20m, 6 ml) se agitó a 70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con éter etílico. Las capas de éter combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron proporcionando el producto.

Etapas 2. 1-(4-Formilfenil)ciclopropanocarbonitrilo

Se burbujeó ozono a través de una disolución de 1-(4-vinilfenil)ciclopropanocarbonitrilo (1,8 g, 0,011 moles) en cloruro de metileno (40 ml, 0,6 moles) a -78 °C hasta que apareció un color azul y a continuación se burbujeó nitrógeno a través de la disolución durante 10 minutos. Se añadió sulfuro de metilo y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se lavó con agua y salmuera sucesivamente, se secó y se concentró dando el producto deseado.

Etapas 3. 1-[4-(Pirrolidin-1-ilmetil)fenil]ciclopropanocarbonitrilo

Una mezcla de 1-(4-formilfenil)ciclopropanocarbonitrilo (0,30 g, 0,0018 moles), pirrolidina (0,18 ml, 0,0021 moles) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,74 g, 0,0035 moles) en metanol (5,0 ml, 0,12 moles) se agitó a ta durante 1 h. La reacción se ajustó para ser básica (pH = 12) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto combinado se lavó con salmuera, se secó y se concentró proporcionando el producto deseado. CL-EM: 227,1 (M+H)+

Etapas 4. Ácido 1-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]ciclopropanocarboxílico

Una disolución de 1-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]ciclopropanocarbonitrilo (100 mg, 0,0004 moles) en etanol (5 ml, 0,08 moles) y 50 % de NaOH (ac. 4 ml) y agua (2 ml) se agitó a 100 Celsius durante la noche. A continuación, la mezcla se ajustó cuidadosamente para ser ligeramente ácida (pH = 6) y el precipitado formado se filtró y se secó proporcionando el producto. CL-EM: 246,1 (M+H)⁺

Etapas 5.

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al usado para la síntesis del Ejemplo 173.

Ejemplo 280**6-Cloro-1'-([1-[4-(Trifluorometil)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquél descrito anteriormente para la síntesis del Ejemplo 232. EM/CL: 437,6 (M+H)⁺.

Ejemplo 281**6-Cloro-1'-([1-(4-metilfenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquél descrito anteriormente para la síntesis del Ejemplo 232. EM/CL: 383,6 (M+H)⁺.

Ejemplo 282**(1R)-1'-([1-[4-(3-Tienil)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a aquél descrito anteriormente para la síntesis del Ejemplo 116. EM/CL: 416,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 283**1-([1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil)-3-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidin-3-ol**

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos brevemente expuestos anteriormente en las Etapas 1 y 4 del Ejemplo 269. EM/CL (M+H) 349,1 alcohol.

Ejemplo 284**(1R)-1'-([1-(2-Naftil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona***Etapas 1. Ácido 1-(2-naftil)ciclopropanocarboxílico*

Se añadió hidróxido sódico (disolución al 50 %, 3,20 g, 0,0552 moles) a una mezcla de 2-naftilacetónitrilo (0,913 g, 0,00546 moles), cloruro de benciltriethylamonio (0,09 g, 0,0004 moles) y 1-bromo-2-cloro-etano (1,58 g, 0,0110 moles) a 50 Celsius durante 5 h. A continuación, se añadió 1,2-etanodiol (10,0 ml, 0,179 moles) y la mezcla se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla se vertió en agua con hielo (30 ml) y se extrajo con éter etílico (2 x 10 ml). La fase acuosa se acidificó (pH=2) con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo (4x15 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo fue el producto deseado, que se usó directamente en la siguiente etapa de reacción sin más purificación.

Etapas 2.

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al usado para la síntesis en la Etapa B del Ejemplo 95. EM/CL: 385,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 285**(1R)-1'-([1-[4-(Piridin-4-ilmetoxi)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 215. EM/CL: 442,2 (M+H)⁺ y 464,1 (M+Na⁺).

Ejemplo 286

(3aR,7aS)-2-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]octahidro-1H-isoindol

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al usado para la síntesis del Ejemplo 1. EM/CL (M+H) 304,1.

Ejemplo 287**1'-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]espiro[isocromeno-3,3'-pirrolidin]-1(4H)-ona**

Etapas 1. 1-Oxo-1,4-dihidro-1'H-espiro[isocromeno-3,3'-pirrolidin]-1-carboxilato de bencilo

En un matraz redondo de 1 boca se añadieron N,N-dietil-2-metilbenzamida (200 mg, 0,001 moles) y THF anhidro (aprox. 20 ml) y la disolución se enfrió a -78 °C antes de la adición gota a gota de 1,8 M de diisopropilamida de litio en heptano (630 µl). El color cambió a púrpura, que es característico de especies lateralmente litiadas debido a la estructura de orto-quinodimetano. Se dejó que se forman las especies lateralmente litiadas durante 40 min y a continuación se añadió gota a gota una disolución de 3-oxopirrolidin-1-carboxilato de bencilo (210 mg, 0,00095 moles) en THF anhidro (2 ml) mediante cánula. El color siguió, que indica que hubo especies litiadas en exceso. Después de agitar durante 2 h, la reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl sat. y la mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a ta. La mezcla se diluyó con H₂O (5 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). La fase orgánica combinada se lavó con H₂O (5 ml) y salmuera (5 ml) sucesivamente, se secó (sobre Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. Los datos de EM/CL sugirieron que se formó una mezcla de productos ciclados y sin ciclar. El producto en bruto se disolvió en tolueno y se sometió a reflujo durante la noche en presencia de una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico monohidratado (159 mg, 0,000836 moles) EM/CL: 411,1 (M+H⁺). El producto se purificó usando CombiFlash eluyendo con 30 al 50 % de EtOAc/hexanos. EM/CL: 360,1 (M+Na⁺).

Etapas 2. Desprotección con Cbz

Se disolvió 1-oxo-1,4-dihidro-1'H-espiro[isocromeno-3,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato de bencilo (10 mg, 0,00003 moles) en MeOH. A esta disolución se añadió Pd/C Paladio (10 mg, 0,000009 moles) y el recipiente de reacción se cerró y se lavó con N₂ (g) seguido de H₂ (g) y a continuación se dispuso bajo un globo de H₂ (g) durante 1 h. El paladio se separó por filtración y el disolvente se eliminó del filtrado. El material en bruto se usó directamente en la siguiente etapa. EM/CL: 204,3 (M+H⁺).

Etapas 3.

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo a aquél descrito para la síntesis del Ejemplo 1. EM/CL: 382,0 (M+H⁺).

Ejemplo 288**N-(terc-Butil)-2-([1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil)-3-hidroxipirrolidin-3-il)bencenosulfonamida**

Etapas 1. 1-[[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil]pirrolidin-3-ol

Se añadió 3-pirrolidinol (1,81 g, 0,0208 moles) a una mezcla de ácido 1-(4-clorofenil)ciclopropanocarboxílico (3,93 g, 0,0200 moles), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (8,84 g, 0,0200 moles) y 4-metilmorfolina (9,00 ml, 0,0819 moles) en N,N-dimetilformamida (20,0 ml, 0,258 moles). La mezcla se agitó a ta durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ (7,5 %, 3 x 30 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapas 2. 1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]pirrolidin-3-ona

A una disolución de 1-[[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil]pirrolidin-3-ol (2,70 g, 0,0102 moles) en acetona (50 ml, 0,7 moles) se añadió oxidante de Jones en agua (8,00M, 1,90 ml) a 0 °C. La disolución se agitó a ta durante 1 hora y a continuación se filtró, se concentró. El residuo se disolvió en AcOEt, y la disolución se lavó con agua y salmuera sucesivamente, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó usando CombiFlash eluyendo con 50 % de AcOEt en hexanos.

Etapas 3.

A una disolución de N-(terc-butil)bencenosulfonamida (569 mg, 0,00267 moles) en éter (10 ml, 0,1 moles) se añadió 1,7 M de terc-butil-litio en pentano (4,7 ml) bajo nitrógeno a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 15 minutos, a continuación a 0 °C durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C de nuevo y se añadió una disolución de 1-[[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil]pirrolidin-3-ona (640 mg, 0,0024 moles) en éter. Después de

agitar durante 2 horas, la mezcla de reacción se inactivó con disolución acuosa saturada de NH_4Cl y a continuación se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El producto en bruto se purificó usando CombiFlash eluyendo con 30 % de AcOEt en hexanos proporcionando el producto deseado. EM/CL ($\text{M}+\text{H}^+$) 478,0.

Ejemplo 289

Ácido 2-([1-([1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil)-3-hidroxi-pirrolidin-3-il]metil]nicotínico

A una disolución de 2,2,6,6-tetrametil-piperidina (0,123 g, 0,000872 moles) en tetrahidrofurano (3,00 ml, 0,0370 moles) a -75°C se añadió 2,50 M de n-butil-litio en hexano (0,500 ml). Después de agitar durante 15 min, se añadió una suspensión de ácido 2-metilnicotínico (120,5 mg, 0,0008787 moles) en THF (5,0 ml) a -55°C . La mezcla se agitó a -55°C durante 1 h. Se añadió 1-([1-(4-clorofenil)ciclopropil] carbonil]pirrolidin-3-ona (100,0 mg, 0,0003792 moles, preparada en las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 288) a la mezcla anterior y la temperatura de reacción se mantuvo a -50 a -40°C . La mezcla se agitó a -40°C durante 30 minutos, a continuación se calentó lentamente a 0°C . A la mezcla se añadió ácido acético (0,50 ml, 0,0088 moles) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante la noche mientras que se calentaba gradualmente a ta. La mezcla de reacción se neutralizó cuidadosamente con NaHCO_3 y la mezcla resultante se extrajo con AcOEt (4 x 30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El residuo se purificó por CombiFlash con acetato de etilo/hexano dando el producto deseado. EM/CL ($\text{M}+\text{H}^+$) 401,7.

Ejemplo 290

1-([1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil)-3-fenilpirrolidin-3,4-diol

A una disolución de 1-([1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil)-3-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol (80 mg, 0,0002 moles, preparada usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1) en acetona (500 μl , 0,007 moles), agua (1250 μl , 0,0694 moles) y alcohol *terc*-butilico (250 μl , 0,0026 moles) se añadió tetróxido de osmio (80 mg, 0,00001 moles) seguido de 4-óxido de 4-metilmorfolina (29 mg, 0,00025 moles). La mezcla se calentó a 70°C durante 1 hora. Después de enfriarse, se filtró y el filtrado se purificó con HPLC prep proporcionando el producto (36,5 mg). CL-EM: m/z 358,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); 379,9 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Ejemplo 291

(1R)-1'-([1-(2-Fluoro-4-piridin-4-ilfenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

A una disolución de (1R)-1'-([1-(4-bromo-2-fluorofenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona (30 mg, 0,00007 moles, este compuesto se preparó usando un método que era análogo al usado para la síntesis de 238) en tetrahidrofurano (0,2 ml, 0,002 moles) se añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (3 mg, 0,000003 moles), tri-*terc*-butilfosfina (1,7 mg, 0,0000083 moles), 4-(tributilestannil)piridina (30,7 mg, 0,0000835 moles), y la mezcla se calentó a 120°C bajo microondas durante 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con metanol, y el producto se aisló y se purificó por HPLC prep. EM/CL ($\text{M}+\text{H}^+$) 429,2.

Ejemplo 292

5-Metoxi-1'-([1-(4-metilfenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Etapas 1. 5-Metoxi-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato de terc-butilo

Una disolución de ácido 2-bromo-5-metoxibenzoico (1,85 g, 0,00801 moles) en tetrahidrofurano (50 ml, 0,6 moles) se enfrió por debajo de -20°C bajo atmósfera de N_2 y se añadió lentamente dibutilmagnesio en heptano (1,0 M, 4,2 ml) a la disolución. A continuación, a la mezcla se añadió lentamente n-butil-litio en hexano (2,5 M, 3,5 ml). Después de agitar por debajo de -15°C durante 1 hora, se añadió una disolución de 3-oxopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,50 g, 0,00810 moles) en THF (20,0 ml). Después de agitar por debajo de -20°C durante 1 hora, la reacción se inactivó con ácido acético (10 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante la noche. La mezcla se neutralizó y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con disolución de NaHCO_3 , agua y salmuera sucesivamente, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró proporcionando el producto deseado. EM/CL ($\text{M}+\text{H}^+$) 320,1.

Etapas 2.

Una mezcla de 5-metoxi-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (80,0 mg, 0,000250 moles) y HCl 4 M en dioxano se agitó durante 2 horas y a continuación se concentró. A una disolución de ácido 1-(4-metilfenil)ciclopropanocarboxílico (44,1 mg, 0,000250 moles) en diclorometano (2 ml), 0,03 moles) se añadió el residuo anterior. La disolución se enfrió a 0°C y se añadió BOP. La disolución se agitó durante 3 min y a continuación se añadió DIEA. La disolución se agitó a 0°C durante 20 min y a continuación se dejó calentar gradualmente a ta con agitación durante la noche. El producto en bruto se purificó usando HPLC prep. EM/CL

(M+H⁺) 378,1.

Ejemplo 293

5 1'-[[1-(4-Metilfenil)ciclopropil]carbonil]-3-oxo-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-5-carbonitrilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al usado para la síntesis del Ejemplo 292. EM/CL (M+H⁺) 373,1.

10 Ejemplo 294

(1R)-1'-([1-[3'-(Hidroximetil)bifenil-4-il]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

15 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 250. EM/CL: 440,2 (M+H⁺).

Ejemplo 295

20 (1R)-1'-([1-[2'-(Metiltio)bifenil-4-il]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona,

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 250. EM/CL: 456,2 (M+H⁺).

Ejemplo 296

25 1'-[[1-(1,3-Benzotiazol-2-il)ciclopropil]carbonil]-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona

30 El material de partida ácido 1-(1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxílico se preparó usando un procedimiento análogo a aquél en la Etapa 1 del Ejemplo 238. El material de partida clorhidrato de 7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona se preparó usando un procedimiento análogo al usado en la Etapa 1 del Ejemplo 90. La amina y el ácido carboxílico se sometieron a condiciones de acoplamiento mediadas por BOP análogas a aquellas descritas en la Etapa 5 del Ejemplo 82. EM/CL: 392,1 (M+H⁺).

Ejemplo 297

35 1'-[[1-(2-Naftil)ciclopropil]carbonil]-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona

40 El material de partida ácido 1-(2-naftil)ciclopropanocarboxílico se preparó usando un procedimiento análogo al usado en la Etapa 1 del Ejemplo 238. El material de partida clorhidrato de 7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona se preparó usando un procedimiento análogo a aquél en la Etapa 1 del Ejemplo 90. La amina y el ácido carboxílico se sometieron a condiciones de acoplamiento mediadas por BOP análogas a aquellas descritas en la Etapa 5 del Ejemplo 82. EM/CL: 385,1 (M+H⁺).

Ejemplo 298

45 1'-([1-[4-(Difluorometoxi)fenil]ciclopropil]carbonil)-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona

50 El material de partida ácido 1-[4-(difluorometoxi)fenil]ciclopropanocarboxílico se preparó usando un procedimiento análogo a aquél en la Etapa 1 del Ejemplo 238. El material de partida clorhidrato de 7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona se preparó usando un procedimiento análogo a aquél en la Etapa 1 del Ejemplo 90. La amina y el ácido carboxílico se sometieron a condiciones de acoplamiento mediadas por BOP análogas a aquellas descritas en la Etapa 5 del Ejemplo 82. EM/CL: 401,1 (M+H⁺).

Ejemplo 299

55 (1R)-1'-([1-[4-{[4-(Trifluorometoxi)bencil]oxi}fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

60 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 104. EM/CL: 525,2 (M+H⁺).

Ejemplo 300

65 (1R)-1'-([1-[4-[1-(4-Bromofenil)etoxi]fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 105. EM/CL: 534,1 (M+H⁺).

Ejemplo 301

5 (1R)-1'-[1-(4-Piridin-3-ilfenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito en las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 250. EM/CL: 412,2 (M+H⁺).

10 Ejemplo 302

(1R)-[4-(4-{1-[(3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil}fenil)-1,3-tiazol-2-il]acetonitrilo

15 Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo a aquél en las Etapas 1-5 del Ejemplo 142 (sustituyendo la tiourea con 2-cianoetanotioamida en la Etapa 3). EM/CL: 457,1 (M+H⁺).

Ejemplo 303

20 (1R)-1'-[1-[4-(2-Piridin-3-il-1,3-tiazol-4-il)fenil]ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito en las Etapas 1-5 del Ejemplo 142 (sustituyendo la tiourea con piridin-3-carbotioamida en la Etapa 3). EM/CL: 495,2 (M+H⁺).

25 Ejemplo 304

(1R)-1'-[1-[4-(1-Propionil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil]ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

30 Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito en las Etapas 1-6 del Ejemplo 210. EM/CL: 472,2 (M+H⁺).

Ejemplo 305

35 4-[4-(1-[(1R)-3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)fenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de etilo

40 Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito en las Etapas 1-6 del Ejemplo 210. EM/CL: 488,2 (M+H⁺).

Ejemplo 306

45 (1R)-4-[(E)-2-(4-{1-[(3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil}fenil)vinil]benzonitrilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito en el Ejemplo 122. EM/CL: 462,2 (M+H⁺).

50 Ejemplo 307

(1R)-1'-[1-(2-Fluoro-4-piridin-4-ilfenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

55 Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito en el Ejemplo 291. EM/CL: 430,2 (M+H⁺).

Ejemplo 308

60 (1R)-1'-[1-{2-Fluoro-4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito en el Ejemplo 126. EM/CL: 487,2 (M+H⁺).

65 Ejemplo 309

(1R)-1'-([1-[4-(2H-Indazol-2-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito en el Ejemplo 129. EM/CL: 451,2 (M+H⁺).

Ejemplo 310**(1R)-1'-([1-[4-(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 98, con la excepción de que las etapas de acoplamiento se invirtieron, es decir, primero se preparó (1R)-1'-([1-(4-bromofenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona por la reacción de acoplamiento mediada por BOP y a continuación se acopló posteriormente en presencia de Pd(dppf) a clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina. EM/CL: 440,2 (M+H⁺).

Ejemplo 311**(1R)-1'-([1-[2-Fluoro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Etapas 1. 1'-([1-(4-Bromo-2-fluorofenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en las Etapas 1-2 del Ejemplo 95. EM/CL: 430,1 y 432,1 (M+H⁺).

Etapas 2.

El compuesto del título se preparó usando una reacción de acoplamiento mediada por cobre (I) análoga a aquella descrita en la Etapa 1 del Ejemplo 102. EM/CL: 436,2 (M+H⁺).

Ejemplo 312**(1R)-1'-([1-[4-(2-Oxopirrolidin-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 98. EM/CL: 418,1 (M+H⁺).

Ejemplo 313**(1R)-1'-([1-[4-(2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 102. EM/CL: 420,1 (M+H⁺).

Ejemplo 314**(1R)-1'-([1-[4-[(4S)-4-Isopropil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

A una disolución de (1R)-1'-([1-(4-bromofenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona (20,0 mg, 0,0000485 moles, preparada usando un procedimiento análogo al usado en el Ejemplo 238) y (4S)-4-isopropil-1,3-oxazolidin-2-ona (18,8 mg, 0,000146 moles) en tolueno recientemente destilado (0,34 ml, 0,0032 moles) se añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (4,4 mg, 0,0000048 moles), tri-*tert*-butilfosfina (2,0 mg, 0,0000097 moles) y carbonato de cesio (15,8 mg, 0,0000485 moles), y la mezcla se calentó a 50 °C durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a ta, se filtró sobre Celite y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por separación por HPLC prep. EM/CL: 462,2 (M+H⁺).

Ejemplo 315**(1R)-1'-([1-[4-(2-Oxoimidazolidin-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 314. EM/CL: 419,2 (M+H⁺).

Ejemplo 316

(1R)-1'-([1-[4-(2-Oxoimidazolidin-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 314. EM/CL: 418,2 (M+H⁺).

Ejemplo 317**(1R)-1'-([1-{4-[(4S)-4-Isopropil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 314. EM/CL: 461,2 (M+H⁺).

Ejemplo 318**(1R)-1'-([1-[2-Fluoro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Una mezcla de (1R)-1'-([1-(4-bromo-2-fluorofenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona (10 mg, 0,00002 moles, preparada por métodos análogos a aquellos usados para la síntesis del Ejemplo 238), 2-pirrolidinona (2,4 mg, 0,000028 moles), yoduro de cobre (I) (0,2 mg, 0,000001 moles), trans-1,2-ciclohexanodiamina (0,28 µl, 0,000023 moles) y carbonato de potasio (6,4 mg, 0,000046 moles) en tolueno (0,5 ml) y N,N-dimetilformamida (0,5 ml) se irradió en microondas a 110 °C durante 30 minutos. El producto en bruto se purificó con HPLC prep. CL-EM: m/z 435,2 (M+H⁺); 457,1 (M+Na⁺).

Ejemplo 319**(1R)-1'-([1-[2-Fluoro-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis en el Ejemplo 318. EM/CL: 437,1 (M+H⁺).

Ejemplo 320**3-Oxo-4-[4-(1-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil]fenil]piperazin-1-carboxilato de metilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis en el Ejemplo 259. EM/CL: 490,2 (M+H⁺).

Ejemplo 321**(1R)-1'-([1-[6-[4-(Ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]piridin-3-il]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Se añadió 4-metilmorfolina (2,0x10⁻¹ µl, 0,00018 moles) a una mezcla de (1R)-1'-([1-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona (15 mg, 0,000036 moles, este compuesto se preparó de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 163), ácido ciclopropanocarboxílico (3,4 µl, 0,000043 moles) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (19 mg, 0,000043 moles) en acetonitrilo (0,7 ml, 0,01 moles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto en bruto se purificó por CL prep-EM. EM/CL: 487,3 (M+H⁺).

Ejemplo 322**(1R)-1'-([1-[6-[4-(Piridin-4-iloxi)piperidin-1-il]piridin-3-il]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Se añadió azodicarboxilato de dietilo (3,0x10⁻¹ µl, 0,00019 moles) a una mezcla de trifluoroacetato de (1R)-1'-([1-[6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona (sal) (42 mg, 0,000077 moles, Ejemplo 172), 4-piridinol (18 mg, 0,00019 moles) y trifenilfosfina (5,0x10⁻¹ mg, 0,00019 moles) en tetrahydrofurano (1,0 ml, 0,012 moles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto en bruto se purificó por CL prep-EM. EM/CL: 511,2 (M+H⁺).

Ejemplo 323

(1R)-1'-[(1-{6-[(3R)-3-(Piridin-4-iloxi)pirrolidin-1-il]piridin-3-il}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en el Ejemplo 322 usando trifluoroacetato de (1R)-1'-[(1-{6-[(3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]piridin-3-il}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona (sal), como material de partida. EM/CL: 497,2 (M+H⁺).

Ejemplo 324**(1R)-1'-[(1-{4-(6-Metoxipiridin-3-il)fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en el Ejemplo 123. EM/CL: 441,2 (M+H⁺).

Ejemplo 325**[4'-(1-{[(1R)-3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)bifenil-3-il]acetonitrilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 123. EM/CL: 449,2 (M+H⁺).

Ejemplo 326**(1R)-1'-[(1-{4-(6-Aminopiridin-3-il)fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 250. EM/CL: 426,1 (M+H⁺).

Ejemplo 327**(1R)-1'-[(1-{4-(6-Hidroxipiridin-3-il)fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Una mezcla de (1R)-1'-[(1-{4-(6-fluoropiridin-3-il)fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona (20,0 mg, 0,000467 moles, véase el Ejemplo 250 para la preparación) y acetato de amonio (0,0216 g, 0,000280 moles) en sulfóxido de dimetilo (0,5 ml, 0,007 moles) y agua (0,1 ml) se calentó a 100 °C en un tubo cerrado durante la noche. El producto principal fue el fenol en vez del derivado de anilina. El producto se aisló y se purificó por HPLC prep. CL-EM: 427,2 (M+H⁺)

Ejemplo 328**(1R)-1'-[(1-{4-(5-Metilpiridin-2-il)fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

A una disolución de (1R)-1'-[(1-{4-(4-bromofenil)fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona (20 mg, 0,00005 moles, preparada como el Ejemplo 238) en 1,4-dioxano (0,2 ml, 0,002 moles) se añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,2 mg, 0,0000002 moles), tri-*tert*-butilfosfina (0,12 mg, 5,8x10⁻⁷ moles), fluoruro de potasio (9,3 mg, 0,00016 moles) y 2-bromo-5-metilpiridina (0,012 g, 0,000073 moles), y la mezcla se calentó a 110 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con metanol. El producto se aisló y se purificó con HPLC prep. CL-EM: 425,2 (M+H⁺).

Ejemplo 329**(1R)-1'-[(1-{4-[(Piridin-2-iloxi)metil]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

A una mezcla de (1R)-1'-[(1-{4-(hidroximetil)fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona (16,0 mg, 0,0000440 moles, preparada en el Ejemplo 237), trifenilfosfina (17 mg, 0,000066 moles) y 2-hidroxipiridina (4,0 mg) en tetrahidrofurano (2 ml, 0,02 moles) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (14 µl, 0,000070 moles) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante la noche. El producto se aisló y se purificó por HPLC prep. CL-EM: 441,2 (M+H⁺)

Ejemplo 330**(1R)-1'-[(1-{4-[(Piridin-3-iloxi)metil]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 329. EM/CL: 441,2 (M+H⁺).

Ejemplo 331

(1R)-1'-[1-{4-[(Piridin-4-iloxi)metil]fenil}ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

- 5 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 329. EM/CL: 441,2 (M+H⁺).

Ejemplo 332

10 **3-(1'-[1-{(1R)-3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)benzonitrilo**

- Una mezcla de (1R)-1'-[1-(3-bromofenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona (30 mg, 0,00007 moles, preparada usando un procedimiento que era análogo al usado para la síntesis del Ejemplo 238), cianuro de cinc (8,5 mg, 0,000073 moles) y bromuro de tetra-N-butilamonio (5,9 mg, 0,000018 moles) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml, 0,006 moles) se irradió en microondas (a 170 °C) durante 5 minutos. El producto en bruto se aisló y se purificó con HPLC prep. CL-EM: m/z 359,1 (M+H⁺).
- 15

Ejemplo 333

20 **(1R)-1'-[1-(1-Bifenil-3-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 244. EM/CL: 410,1 (M+H⁺) y 432,1 (M+Na⁺).

Ejemplo 334

(1R)-1'-[1-(1-Naftil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

- Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en el Ejemplo 238, a partir de metil-1-naftalenoacetato. EM/CL: 384,1 (M+H⁺)
- 30

Ejemplo 335

(1R)-1'-[1-(1-Quinolin-6-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

- Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 238. EM/CL: 385,2 (M+H⁺).
- 35

Ejemplo 336

(1R)-1'-[1-{4-[(5-Metilisoxazol-3-il)metoxi]fenil}ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

- Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 114. CL-EM: m/z 445,2 (M+H)⁺; 467,2 (M+Na)⁺
- 45

Ejemplo 337

(1R)-1'-[1-{4-(2-Piridin-3-il-1,3-tiazol-4-il)fenil}ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

- Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 142. CL-EM: m/z 494,2 (M+H)⁺
- 50

Ejemplo 338

(1R)-1'-[1-{4-[5-(Trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

- 60 *Etapas 1. (1R)-1'-[1-{4-(1H-tetrazol-5-il)fenil}ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona*

- Una mezcla de 4-(1'-[1-{(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)benzonitrilo (50,0 mg, 0,000140 moles, Ejemplo 236), azida de sodio (109 mg, 0,00167 moles) y cloruro de amonio (89,6 mg, 0,00167 moles) en N,N-dimetilformamida anhidra (1,4 ml, 0,018 moles) en un vial de microondas se irradió con microondas a 150 °C durante 30 minutos. La CL-EM mostró aproximadamente el 60 % de conversión. A continuación, la mezcla de reacción se irradió con microondas a 180 °C durante 20 minutos. La CL-EM mostró que la
- 65

reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se a HPLC prep dando el producto como un sólido incoloro (44,5 mg, 80 % de rendimiento). $(M+H^+) = 402,1$.

Etapas 2.

Una suspensión de (1R)-1'-([1-[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona (30,0 mg, 0,000747 moles) en anhídrido trifluoroacético (0,50 ml, 0,0035 moles) en un tubo cerrado se calentó a 100 °C durante 1 hora con agitación. La CL-EM mostró que la reacción se había completado. El producto de la mezcla de reacción se aisló y se purificó por HPLC prep como un sólido incoloro (24,0 mg, 68 % de rendimiento). $(M+H^+) = 470,1$.

Ejemplo 339

(1R)-1'-([1-(4-*terc*-Butil-1,3-tiazol-2-il)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 238. CL-EM: m/z 397,1 ($M+H^+$)

Ejemplo 340

(1R)-1'-([1-[4-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 238. CL-EM: m/z 451,0 ($M+H^+$)

Ejemplo 341

1',1''-[1,4-Fenilenebis(ciclopropano-1,1-diilcarbonil)]bis(3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona)

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en el Ejemplo 238.

Ejemplo 342

4-Hidroxi-1'-[(1-quinolin-4-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 95. CL-EM: m/z 402,1 ($M+H^+$)

Ejemplo 343

4-Metoxi-1'-[(1-quinolin-4-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en el Ejemplo 95. CL-EM: m/z 416,1 ($M+H^+$)

Ejemplo 344

(1R)-1'-[(1-Piridin-3-ilciclobutil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en el Ejemplo 161. CL-EM: m/z 349,1 ($M+H^+$)

Ejemplo 345

(1R)-1'-([1-(4-Clorofenil)ciclobutil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 83. CL-EM: m/z 382,4 ($M+H^+$)

Ejemplo 346

(5R)-1'-([1-(4-Clorofenil)ciclobutil]carbonil)-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 156. CL-EM: m/z 383,1 ($M+H^+$)

Ejemplo 347**1-{{1-(4-Clorofenil)ciclopropil}carbonil}-4-fenilpirrolidin-3-ol**5 *Etapas 1. 3-Hidroxi-4-fenilpirrolidin-1-carboxilato de bencilo*

10 A una disolución de 3-oxo-4-fenilpirrolidin-1-carboxilato de bencilo (200 mg, 0,0007 moles) en tetrahidrofurano (2,0 ml, 0,025 moles) bajo una atmósfera de N₂ a -78 °C se añadió L-Selectride® en tetrahidrofurano (1 M, 4,1 ml) con agitación. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1,5 horas. La CL-EM indicó que el material de partida se había consumido y la reacción se inactivó con agua. La disolución se ajustó a pH ~6 a 7 y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó con CombiFlash, eluyendo con EtOAc/hexano proporcionando el producto (125 mg). CL-EM: m/z 298,0 (M+H⁺); 320,0 (M+Na⁺).

15 *Etapas 2. 4-Fenilpirrolidin-3-ol*

Una mezcla de 3-hidroxi-4-fenilpirrolidin-1-carboxilato de bencilo (125 mg, 0,000420 moles), paladio (25 mg, 0,00023 moles) en metanol (10 ml, 0,2 moles) se agitó bajo una atmósfera de H₂ (globo con H₂) durante 2 horas. La CL-EM indicó que el material de partida se había consumido. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró dando el producto (62 mg). CL-EM: m/z 163,9 (M+H⁺).

Etapas 3.

25 El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en el Ejemplo 4. CL-EM: m/z 342,1 (M+H⁺); 364,1 (M+Na⁺); 707,2 (2M+Na⁺) (isómero trans).

Ejemplo 34830 **6-{{1-(4-Clorofenil)ciclopropil}carbonil}-1,3,3-trimetil-6-azabicyclo[3.2.1]octano**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis en el Ejemplo 4. CL-EM: m/z 332,6 (M+H⁺)

Ejemplo 34935 **((2S,3R)-1-{{1-(4-Clorofenil)ciclopropil}carbonil}-3-fenilpirrolidin-2-il)metanol***Etapas 1. [(2S,3R)-3-Fenilpirrolidin-2-il]metanol*

40 Se añadió borano en tetrahidrofurano (1,0 M, 1,0 ml) a ácido (2S,3R)-3-fenilpirrolidin-2-carboxílico (30,0 mg, 0,000157 moles) en tetrahidrofurano (1,0 ml, 0,012 moles) a ta. Después de agitar durante 1 h el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se destiló azeotrópicamente con metanol (3 x 2 ml) proporcionando el producto deseado, que se usó directamente en la siguiente etapa de reacción sin más purificación.

45 *Etapas 2.*

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis en el Ejemplo 4. CL-EM: m/z 356,6 (M+H⁺)

50 **Ejemplo 350****((2S,4S)-1-{{1-(4-Clorofenil)ciclopropil}carbonil}-4-fenilpirrolidin-2-il)metanol**

55 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis en el Ejemplo 4. CL-EM: m/z 356,6 (M+H⁺)

Ejemplo 35160 **((2S,4R)-1-{{1-(4-Clorofenil)ciclopropil}carbonil}-4-fenilpirrolidin-2-il)metanol***Etapas 1. (2S,4R)-N-terc-Butoxicarbonil-4-hidroxi-2-pirrolidinacarboxilato de metilo*

65 A una suspensión de clorhidrato de (2S,4R)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de metilo (10,00 g, 0,05506 moles) en cloruro de metileno (50 ml, 0,8 moles) se añadió trietilamina (20 ml, 0,1 moles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y a continuación se enfrió a 0 °C. Se añadieron 4-dimetilaminopiridina (0,8 g, 0,007 moles) y dicarbonato de di-terc-butilo (22,00 g, 0,1008 moles) secuencialmente y la reacción se dejó

calentar lentamente a temperatura ambiente con agitación. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el sólido y el filtrado se concentró a continuación a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y la disolución se lavó con HCl 1 N (20 ml) y a continuación NaHCO₃ (10 ml) y finalmente salmuera. La fase orgánica se secó a continuación sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. La RMN ¹H confirmó que se había formado el producto.

5 Etapa 2. (2S)-4-Oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butil-2-metilo

Se disolvió (2S,4R)-N-terc-butoxicarbonil-4-hidroxi-2-pirrolidinacarboxilato de metilo (2,00 g, 0,00815 moles) en acetona (50,0 ml, 0,681 moles) y éter (50 ml). A la disolución con agitación se añadió una disolución de óxido de cromo (VI) (1,90 g, 0,0190 moles) en agua (5,50 ml, 0,305 moles) y ácido sulfúrico (1,60 ml, 0,0294 moles) durante 15 minutos con la presencia de un baño de agua con hielo para mantener la temperatura de reacción a aproximadamente temperatura ambiente. La mezcla se agitó a ta durante 10 minutos y a continuación se añadió isopropanol (10 ml). La mezcla se agitó durante 5 min adicionales. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice más carbonato de potasio. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por CombiFlash con acetato de etilo/hexano (25 %) dando el producto deseado (1,12 g).

15 Etapa 3. (2S)-4-Hidroxi-4-fenilpirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butil-2-metilo

Se añadió bromuro de fenilmagnesio en éter (3,00M, 0,400 ml) a una disolución de (2S)-4-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butil-2-metilo (243,0 mg, 0,0009989 moles) en tetrahidrofurano (5,00 ml, 0,0616 moles) a -40 °C: La mezcla de reacción se agitó a entre -40 °C y -10 °C durante 2 h y a continuación se inactivó con disolución de cloruro de amonio (5 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación.

25 Etapa 4. (2S,4R)-4-Fenilpirrolidin-2-carboxilato de metilo

Se trató (2S)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butil-2-metilo (0,32 g, 0,0010 moles) con ácido trifluoroacético (1,00 ml, 0,0130 moles) y cloruro de metileno (1,00 ml, 0,0156 moles) a ta durante 4 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo se disolvió en metanol (5,0 ml), 0,12 moles). Se añadió paladio (50,0 mg, 0,000470 moles) bajo nitrógeno y la mezcla resultante se hidrogenó con un globo lleno de gas hidrógeno durante 3 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró dando el producto deseado, que se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación.

35 Etapa 5. [(2S,4R)-4-Fenilpirrolidin-2-il]metanol

Se añadió tetrahidroaluminato de litio en tetrahidrofurano (1,00 M, 1,00 ml) a (2S,4R)-4-fenilpirrolidin-2-carboxilato de metilo (103,0 mg, 0,0005018 moles) en tetrahidrofurano (3,00 ml, 0,0370 moles) a 0 °C. A continuación, el baño de agua con hielo se eliminó y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h y se inactivó con salmuera (1 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 2 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida dando el producto deseado que se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación..

45 Etapa 6.

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis en el Ejemplo 4. CL-EM: m/z 356,6 (M+H)⁺

50 Ejemplo 352

1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]pirrolidina

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis en el Ejemplo 4. CL-EM: m/z 250,4 (M+H)⁺

55 Ejemplo 353

1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopentil]carbonil]azepano

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis en el Ejemplo 4. CL-EM: m/z 306,5 (M+H)⁺

60 Ejemplo 354

65 3-Cloro-N-((3S)-1-[[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil]pirrolidin-3-il)-2-metilbencenosulfonamida

Etapas 1. ((3S)-1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis en el Ejemplo 4. CL-EM: m/z 365,5 (M+H)⁺

Etapas 2.

Se trató ((3S)-1-[[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil]pirrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (7,30 mg, 0,0000200 moles) con cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4,0 M, 0,50 ml) a ta durante 30 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadió acetonitrilo (1,0 ml, 0,019 moles). A continuación, la mezcla se trató con N,N-diisopropiletilamina (20,0 µl, 0,000115 moles), seguido de la adición de cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo (4,50 mg, 0,0000200 moles) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h y a continuación se acidificó (pH=2,0) con TFA. La disolución se diluyó con metanol (0,80 ml) y se sometió a purificación por HPLC prep dando el producto deseado. CL-EM: m/z 454,1 (M+H)⁺

Ejemplo 355**Ácido (3S,4R)-1-[[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil]-4-fenilpirrolidin-3-carboxílico**

A una disolución de (3S,4R)-1-[[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil]-4-fenilpirrolidin-3-carboxilato de metilo (50 mg, 0,0001 moles, Ejemplo 39) en tetrahidrofurano (2 ml, 0,02 moles) se añadió hidróxido de litio (9,4 mg, 0,00039 moles) y agua (0,5 ml, 0,03 moles) y la disolución se agitó a ta durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se acidificó (pH ~ 2) y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó (sobre MgSO₄), y se concentró proporcionando el producto. CL-EM: m/z 370,4 (M+H)⁺

Ejemplo 356**((3S,4R)-1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-4-fenilpirrolidin-3-il)metanol**

A una disolución de ácido (3S,4R)-1-[[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil]-4-fenilpirrolidin-3-carboxílico (80 mg, 0,0002 moles, Ejemplo 355) en tetrahidrofurano (2 ml, 0,02 moles) se añadieron trietilamina (0,0316 ml, 0,000227 moles) y cloroformiato de metilo (20,0 µl, 0,000260 moles) a -15 °C. La mezcla se agitó a -15 °C durante 20 minutos. A la mezcla anterior se añadió borohidruro de sodio (16,4 mg, 0,000433 moles) en THF y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó por agua y a continuación se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, y se concentró proporcionando el producto. El producto se purificó con CombiFlash eluyendo con 60 % de AcOEt en hexanos. CL-EM: m/z 356,4 (M+H)⁺

Ejemplo 357**2-[1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-4-(hidroximetil)pirrolidin-3-il]fenol***Etapas 1. N-Bencil-N-(trimetilsilil)metilamina*

En un matraz de 3 bocas redondo equipado con un flujo de nitrógeno, un agitador magnético y un condensador Friedrich se añadió (clorometil)trimetilsilano (0,100 moles). Al matraz se añadió bencilamina (0,300 moles), con agitación, y la disolución resultante se calentó a 200 °C durante 2,5 horas. Se añadió disolución acuosa de hidróxido sódico (0,1 N) con el fin de hidrolizar la sal orgánica blanca que se había formado. La mezcla se extrajo con éter y la capa de éter se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida a través de una columna Vigreux dando el producto a p.e. 68-72 °C/0,7-0,8 mm.

Etapas 2. N-Bencil-N-metoximetil-N-(trimetilsilil)metilamina

En un matraz de 3 bocas redondo equipado con un flujo de nitrógeno y un agitador magnético se añadió formaldehído (74,000 mmoles, 7,4000 x 10⁻² moles) (como disolución acuosa al 37 %). El matraz se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota N-bencil-N-(trimetilsilil)metilamina (10,000 g, 5,1716790x10⁻² moles) con agitación. Después de agitar durante 10 minutos a 0 °C, se añadió metanol (6.000 ml, 0,14811874 moles) en una porción. Se añadió carbonato de potasio (4,000 g, 2,8942408x10⁻² moles) a la mezcla para absorber la fase acuosa. La mezcla se agitó durante una hora, a continuación se decantó la fase no acuosa, y a continuación se añadió carbonato de potasio (2,000 g, 1,4471204x10⁻² moles). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. Se añadió éter a la mezcla y la disolución se secó sobre carbonato de potasio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se destila a presión reducida dando el producto como un líquido incoloro.

Etapas 4. 2-Bencil-2,3,3a,9b-tetrahidrocromeno[3,4-c]pirrol-4(1H)-ona

Se añadió N-bencil-N-metoximetil-N-(trimetilsilil)metilamina (1,54 ml, 0,00600 moles) en cloruro de metileno (0,50 ml) a una mezcla de cumarina (0,731 g, 0,00500 moles) y de ácido trifluoroacético en DCM (1 M, 10 ml) a ta. La mezcla

resultante se agitó a ta durante 1 h y a continuación se lavó con NaHCO_3 (2 ml) y salmuera (2 ml) sucesivamente. La fase orgánica se secó (sobre Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por CombiFlash (acetato de etilo/hexano 20 %) dando el producto deseado (0,99 g).

5 *Etapas 5. 2-[1-Bencil-4-(hidroximetil)pirrolidin-3-il]fenol*

Se añadió tetrahidroaluminato de litio en tetrahidrofurano (1,00 M, 1,50 ml) a una disolución de 2-bencil-2,3,3a,9b-tetrahidrocromeno[3,4-c]pirrol-4(1H)-ona (188,0 mg, 0,0006730 moles) en THF (2,0 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y a continuación se extinguió con acetona. Se añadió acetato de etilo (10 ml) y la mezcla resultante se trató con NaOH (1 N, 3 ml) y a continuación se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se lavó con salmuera (2 x 5 ml) y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida dando el producto deseado.

15 *Etapas 6. (cis)-2-[4-(Hidroximetil)pirrolidin-3-il]fenol*

Una mezcla de 2-[1-bencil-4-(hidroximetil)pirrolidin-3-il]fenol (101,4 mg, 0,0003580 moles) y paladio (10 % sobre carbono, 75 mg) en metanol (5,0 ml, 0,12 moles) se agitó bajo hidrógeno (globo) durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

20 *Etapas 7.*

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis en el Ejemplo 4. CL-EM: m/z 372,5 (M+H)⁺

25 **Ejemplo 359**

2-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrocromeno[3,4-c]pirrol

Una mezcla de 2-[1-[[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil]-4-(hidroximetil)pirrolidin-3-il]fenol (13,0 mg, 0,0000350 moles), trifenilfosfina (20,0 mg, 0,0000762 moles) y azodicarboxilato de diisopropilo (15,0 µl, 0,0000762 moles) en tetrahidrofurano (1,0 ml, 0,012 moles) se agitó a ta durante 4 h. La mezcla se diluyó con metanol (0,80 ml) y se aisló el producto deseado de la mezcla y se purificó por HPLC prep. CL-EM: m/z 354,5 (M+H)⁺

35 **Ejemplo 359**

2-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-8-(metilsulfonil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano

Etapas 1. 8-(Metilsulfonil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de terc-butilo

Se añadió N,N-diisopropiletilamina (30,0 µl, 0,000172 moles) a clorhidrato de 2,8-diazaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de terc-butilo (18,5 mg, 0,0000668 moles) en acetonitrilo (1,0 ml, 0,019 moles), seguido de cloruro de metanosulfonilo (10,0 µl, 0,000129 moles). Después de agitar durante 1 h el disolvente se evaporó, y el residuo se secó bajo alto vacío y se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

45 *Etapas 2. Clorhidrato de 8-(metilsulfonil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano*

Se añadió cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4,0M, 0,50 ml) a 8-(metilsulfonil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de terc-butilo (21,0 mg, 0,0000659 moles) a ta. La mezcla se agitó a ta durante 1 h y a continuación el disolvente se evaporó y el residuo se secó bajo alto vacío proporcionando el producto deseado. CL-EM: m/z 255,5 (M+H)⁺

50 *Etapas 3.*

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis en el Ejemplo 4. CL-EM: m/z 397,5 (M+H)⁺

Ejemplo 360

8-Acetil-2-[[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil]-2,8-diazaespiro[4.5]decano

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis en el Ejemplo 359. CL-EM: m/z 361,5 (M+H)⁺

Ejemplo 361

3-(1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]pirrolidin-3-il)piridina

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis en el Ejemplo 4. CL-EM: m/z 327,5 (M+H)⁺

5 Ejemplo 362

3-(1-([1-(4-Fenoxifenil)ciclopropil]carbonil]pirrolidin-3-il)piridina

Etapas 1. 4-{1-[(3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropilo}

10 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis en el Ejemplo 4. CL-EM: m/z 309,1 (M+H)⁺

Etapas 2.

15 A una disolución de 4-{1-[(3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}fenol (40,0 mg, 0,000130 moles) en cloruro de metileno (1 ml, 0,02 moles) se añadieron ácido fenilborónico (15,8 mg, 0,000130 moles), diacetato de cobre (II) (0,0236 g, 0,000130 moles) y tamices moleculares a ta. A continuación se añadió trietilamina (0,0904 ml, 0,000648 moles) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. Se aisló el producto deseado del residuo y se purificó por HPLC prep. CL-EM: m/z 385,1 (M+H)⁺

Ejemplo 363

3-[1-([1-(4-(Ciclopentiloxi)fenil]ciclopropil]carbonil]pirrolidin-3-il]piridina

25 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis en el Ejemplo 4. CL-EM: m/z 309,1 (M+H)⁺

Etapas 2.

30 A una disolución de 4-{1-[(3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}fenol (40,0 mg, 0,000130 moles) en tetrahidrofurano se añadieron ciclopentanol (29,4 µl, 0,000324 moles), azodicarboxilato de dietilo (0,0511 ml, 0,000324 moles) y trifenilfosfina (85,0 mg, 0,000324 moles) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. CL-EM: m/z 377,1 (M+H)⁺

Ejemplo 364

4-(5-{1-[(3-Piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil]piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

40 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en las Etapas 1-3 del Ejemplo 163. CL-EM: m/z 478,1 (M+H)⁺

Ejemplo 365

1-([1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-3-isopropilpirrolidina

Etapas 1. 3-Hidroxi-3-isopropenilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

50 A una disolución de 3-oxopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,0 g, 0,011 moles) en tetrahidrofurano (15,4 ml, 0,190 moles) se añadió gota a gota una disolución 0,5 M en THF de bromo(isopropenil)magnesio (1,80 g, 0,0124 moles) (24,8 ml) a ta bajo N₂. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 minutos y a continuación se enfrió a ta. La mezcla en bruto se vertió en NH₄Cl saturado, se extrajo con éter (3x) La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con 0-40 % de EA-hexanos proporcionando el producto en bruto como un sólido blanco (1,4 g). El producto se confirmó por RMN ¹H y EM/CL (M+H-Boc) 128,1 (base), [(M + Na) 250,0].

Etapas 2. Trifluoroacetato de 3-isopropenil-2,5-dihidro-1H-pirrol

60 Se disolvió 3-hidroxi-3-isopropenilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,51 g, 0,00664 moles) en ácido trifluoroacético (10,0 ml, 0,130 moles) bajo N₂ a ta. El matraz de reacción se envolvió con lámina de aluminio y la mezcla se agitó durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapas 3. Trifluoroacetato de 3-isopropilpirrolidina

65 A una disolución de trifluoroacetato de 3-isopropenil-2,5-dihidro-1H-pirrol (2,09 g, 0,00936 moles) en metanol (100,0

ml, 2,469 moles) se añadió 1,3 g de Pd (10 % en peso sobre carbono activo), a continuación la mezcla se hidrogenó en un agitador Parr a 43 psi durante 3 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se secó bajo alto vacío proporcionando el producto como un sólido blanco. CL-EM (M + H) 114,2 (base) [M+H] 130,1 base, para el alcohol correspondiente].

Etapa 4.

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis en el Ejemplo 4.

Ejemplo 366

3-(1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]pirrolidin-3-il)benzoato de metilo

Etapa 1. 3-[1-(Fenoxiacetil)-2,3-dihidro-1H-pirrol-3-il]benzoato de metilo

Una disolución de 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de bencilo (0,626 ml, 0,00349 moles), 3-bromo-benzoato de metilo (300 mg, 0,001 moles), diacetato de paladio (II) (14 mg, 0,000063 moles), acetato de potasio (356 mg, 0,00363 moles) y bromuro de *tetra-N*-butilamonio ($4,50 \times 10^{-2}$ mg, 0,00140 moles) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml, 0,06 moles) se agitó bajo nitrógeno a 40 °C durante 4 días. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt y agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con AcOEt. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 y se concentró proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 30 % de AcOEt en hexanos.

Etapa 2. 3-Pirrolidin-3-ilbenzoato de metilo

A una disolución de 3-[1-(fenoxiacetil)-2,3-dihidro-1H-pirrol-3-il]benzoato de metilo (0,5 g, 0,001 moles) en metanol (15 ml, 0,37 moles) se añadió 10 % de Pd/C (80 mg), y la suspensión resultante se agitó bajo 1 atm de H_2 (globo) durante 5 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró proporcionando el producto deseado.

Etapa 3.

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis en el Ejemplo 4. CL-EM: m/z 384,4 (M+H)⁺

Ejemplo 367

1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-3-(2-metilfenil)pirrolidina

Etapa 1. 1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-3-(2-metilfenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis en el Ejemplo 4. CL-EM: m/z 338,4 (M+H)⁺

Etapa 2.

A una disolución de 1-[[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil]-3-(2-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-pirrol (5 mg, 0,00001 moles) en metanol (1 ml, 0,02 moles) se añadió Pd/BaSO₄ (reducido) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a *ta* durante 1 h. El producto en bruto se purificó usando HPLC prep. CL-EM: m/z 340,4 (M+H)⁺

Ejemplo 368

1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-3-(2-metoxifenil)pirrolidina

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis en el Ejemplo 367. CL-EM: m/z 356,4 (M+H)⁺

Ejemplo 369

1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-3-(2,6-dimetilfenil)pirrolidina

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis en el Ejemplo 4. CL-EM: m/z 354,4 (M+H)⁺

Ejemplo 370

1-(4-{1-[(3-Piridin-4-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}fenil)pirrolidin-2-ona

Este compuesto se preparó acoplando el compuesto del título en el Ejemplo 23 con 2-pirrolidinona usando un procedimiento mediado por cobre análogo al brevemente expuesto en la Etapa 1 del Ejemplo 102. CL-EM: m/z 376,3 (M+H⁺); 398,3 (M+Na⁺).

Ejemplo 371**3-(4-{1-[(3-Piridin-4-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}fenil)-1,3-oxazolidin-2-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis en el Ejemplo 370. CL-EM: m/z 378,2 (M+H⁺)

Ejemplo 372**4-{1-[(3-Piridin-4-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}fenol**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis en el Ejemplo 4. CL-EM: m/z 309,0 (M+H⁺)

Ejemplo 373**4-[1-{1-[4-(Benciloxi)fenil]ciclopropil}carbonil]pirrolidin-3-il]piridina**

Una mezcla de 4-{1-[(3-piridin-4-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}fenol (20 mg, 0,00006 moles, Ejemplo 372), bromuro de bencilo (7,7 µl, 0,000065 moles) y carbonato de potasio (18 mg, 0,00013 moles) en *N,N*-dimetilformamida (200 µl, 0,002 moles) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto en bruto se purificó con HPLC prep proporcionando el producto (10,3 mg). CL-EM: m/z 399,0 (M+H⁺).

Ejemplo 374**4-[1-{1-[4-(Aliloxi)fenil]ciclopropil}carbonil]pirrolidin-3-il]piridina**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis en el Ejemplo 373. CL-EM: m/z 349,1 (M+H⁺).

Ejemplo 375**4-[1-{1-[4-(Piridin-4-iloxi)fenil]ciclopropil}carbonil]pirrolidin-3-il]piridina**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis en el Ejemplo 362. CL-EM: m/z 386,1 (M+H⁺).

Ejemplo 377**4-(1-{1-[4-(Ciclopentiloxi)fenil]ciclopropil}carbonil]pirrolidin-3-il]piridina**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis en el Ejemplo 373. CL-EM: m/z 377,1 (M+H⁺), 399,0 (M+Na⁺).

Ejemplo 378**4-[1-{1-[4-(Ciclohex-2-en-1-iloxi)fenil]ciclopropil}carbonil]pirrolidin-3-il]piridina**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis en el Ejemplo 373. CL-EM: m/z 411,0 (M+Na⁺).

Ejemplo 379**3-[(4-{1-[(3-Piridin-4-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}fenoxi)metil]piridina**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis en el Ejemplo 373. CL-EM: m/z 400,1 (M+H⁺), 422,1 (M+Na⁺).

Ejemplo 380

2-[(4-{1-[(3-Piridin-4-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}fenoxi)metil]piridina

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis en el Ejemplo 373. CL-EM: m/z 400,1 (M+H)⁺, 422,1 (M+Na)⁺.

Ejemplo 381**4-[2-(4-{1-[(3-Piridin-4-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}fenoxi)etil]morfolina**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis en el Ejemplo 214. CL-EM: m/z 422,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 382**1-Óxido de 4-((3S)-1-[[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil]pirrolidin-3-il)piridina**

Se disolvió 4-((3S)-1-[[1-(4-clorofenil)ciclopropil] carbonil]pirrolidin-3-il)piridina (20 mg, 0,00006 moles, Ejemplo 24) en diclorometano (1 ml, 0,02 moles) y a esta disolución se añadió ácido m-cloroperbenzoico (44 mg, 0,00015 moles). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2,5 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con NaHCO₃ y metanol. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. CL-EM: m/z 343,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 383**4-(1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]pirrolidin-3-il)-3-fluoropiridina**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis en el Ejemplo 4. CL-EM: m/z 345,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 384**1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-3-isopropilpirrolidin-3-ol**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis en el Ejemplo 365. CL-EM: m/z 308,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 385**3-terc-Butil-1-[[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil]pirrolidin-3-ol***Etapas 1. 3-terc-Butil-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo*

A una disolución de 3-oxopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (500,0 mg, 0,002699 moles) en tetrahydrofurano (3,85 ml, 0,0475 moles) se añadió gota a gota a 1,7 M en disolución de pentano de *terc*-butil-litio (198,8 mg, 0,003104 moles) (1,8 ml) a -78 °C bajo N₂. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se calentó a ta. Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se vertió en una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y la mezcla resultante se extrajo con éter (3x). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó por CombiFlash eluyendo con 0-40 % de EtAc-hexanos proporcionando el producto como un sólido blanco (0,451 g). LC EM (M+H-Boc) 144,1

Etapas 2. Clorhidrato de 3-terc-butilpirrolidin-3-ol

Se disolvió 3-terc-butil-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,60 g, 0,0025 moles) en una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 N, 0,30 ml, 0,0099 moles) bajo N₂ a ta. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a ta, a continuación se concentró a vacío. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación. (M+H) 144,1

Etapas 3.

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis en el Ejemplo 4. CL-EM: m/z 322,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 386**1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-3-(2-metilfenil)pirrolidin-3-ol**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis en el Ejemplo

273. CL-EM: m/z 356,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 387

5 [(1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-fenilpirrolidin-3-il)oxi]acetato de metilo

Etapas 1. 3-Hidroxi-3-fenilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

10 A una disolución de 3-oxopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, 0,0054 moles) en éter (20.000 ml, 0,19050 moles) se añadió gota a gota una disolución de bromuro de fenilmagnesio (1,12 g, 0,00621 moles) en éter (10,3 ml) a ta bajo N₂. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 min y a continuación se enfrió a ta. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl saturado y se extrajo con éter (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El producto se purificó por CombiFlash eluyendo con 0-40 % de EtOAc-hexanos. El producto se confirmó por RMN ¹H y EM/CL: m/z 286,0 (M+Na)⁺.

Etapas 2. 3-(2-Metoxi-2-oxoetoxi)-3-fenilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

20 A una disolución de 3-hidroxi-3-fenilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (480 mg; 0,0018 moles) en tolueno (20 ml, 0,2 moles) se añadió hidruro de sodio (80,2 mg, 0,00200 moles) y la disolución se sometió a reflujo durante 1 hora. A continuación se añadió bromoacetato de metilo (0,190 ml, 0,00200 moles) y la mezcla continuó agitándose a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y el producto se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con MgSO₄ y se concentraron a vacío. EM/CL: m/z 336,1 (M+H)⁺.

Etapas 3. [(3-Fenilpirrolidin-3-il)oxi]acetato de metilo

25 A 3-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-3-fenilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (160 mg, 0,00048 moles) se añadió 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1 ml) y la disolución resultante se agitó durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a vacío y el producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapas 4. [(1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-fenilpirrolidin-3-il)oxi]acetato de metilo

30 El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 4. CL-EM: m/z 414,4 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 388

Ácido [(1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-fenilpirrolidin-3-il)oxi]acético

40 A una disolución de [(1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-fenilpirrolidin-3-il)oxi]acetato de metilo (40,0 mg, 0,0000966 moles, Ejemplo 387) en tetrahidrofurano (1 ml, 0,01 moles) se añadió hidróxido de litio hidratado (4,87 mg, 0,000116 moles) en agua (0,5 ml, 0,03 moles). La disolución se agitó a ta durante 2 horas y a continuación se acidificó con HCl 1 N (ac.). El producto se purificó por HPLC prep. CL-EM: m/z 400,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 389

45 1'-[(1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-(3-cloropiridin-4-il) pirrolidin-3-ol

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en el Ejemplo 273. CL-EM: m/z 378,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 390

1'-[(1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]espiro[pirido[3,4-d][1,3]oxazin-4,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona

55 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en el Ejemplo 272.

Ejemplo 391

60 1'-[(1-(2,4-Diclorofenil)ciclopropil]carbonil]espiro[pirido[3,4-d][1,3]oxazin-4,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en el Ejemplo 272.

Ejemplo 392

65 1'-[(1-(4-Bromofenil)ciclopropil]carbonil]espiro[pirido[3,4-d][1,3]oxazin-4,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en el Ejemplo 272.

Ejemplo 393

5 **1'-[[1-(4-Metoxifenil)ciclopropil]carbonil]espiro[pirido[3,4-d][1,3]oxazin-4,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en el Ejemplo 272.

Ejemplo 394

10 **1'-[[1-(4-Fenoxifenil)ciclopropil]carbonil]espiro[pirido[3,4-d][1,3]oxazin-4,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en el Ejemplo 272.

Ejemplo 395

15 **1'-{[1-(4-[(Trifluorometil)tio]fenil)ciclopropil]carbonil]espiro[pirido[3,4-d][1,3]oxazin-4,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en el Ejemplo 272.

Ejemplo 396

20 **1'-[[1-(3-Bromofenil)ciclopropil]carbonil]espiro[pirido[3,4-d][1,3]oxazin-4,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona**

25 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en el Ejemplo 272.

Ejemplo 397

30 **1'-[[1-(3-Metoxifenil)ciclopropil]carbonil]espiro[pirido[3,4-d][1,3]oxazin-4,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en el Ejemplo 272.

Ejemplo 398

35 **1'-[[1-(6-Cloropiridin-3-il)ciclopropil]carbonil]-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en el Ejemplo 90 usando ácido 1-(6-cloropiridin-3-il)ciclopropanocarboxílico, que se obtuvo siguiendo un procedimiento análogo al brevemente expuesto en las Etapas 1 y 3 del Ejemplo 162. CL-EM: m/z 370,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 399

40 **1'-{[1-(4-Metilfenil)ciclopropil]carbonil]-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona**

45 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en el Ejemplo 90. CL-EM: m/z 349,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 400

50 **1'-{[1-(4-(Trifluorometil)fenil)ciclopropil]carbonil]-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en el Ejemplo 298. CL-EM: m/z 403,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 401

55 **1'-[[1-(4-Metoxifenil)ciclopropil]carbonil]-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona**

60 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en el Ejemplo 298. CL-EM: m/z 365,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 402

65 **1'-{[1-(4-(Trifluorometoxi)fenil)ciclopropil]carbonil]-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en el Ejemplo 298. CL-EM:

m/z 419,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 403

5 1'-[[1-(4-Fluorofenil)ciclopropil]carbonil]-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en el Ejemplo 298. CL-EM: m/z 353,1 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 404

1'-[[1-(2-Cloro-4-fluorofenil)ciclopropil]carbonil]-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en el Ejemplo 298. CL-EM: m/z 387,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 405

20 1'-[[1-(2,4-Difluorofenil)ciclopropil]carbonil]-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en el Ejemplo 298. CL-EM: m/z 371,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 406

25 1'-[[1-(3-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en el Ejemplo 298. CL-EM: m/z 369,0 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 407

1'-[[1-(3,4-Diclorofenil)ciclopropil]carbonil]-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en el Ejemplo 298. CL-EM: m/z 403,0 y 405,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 408

40 1'-[[1-(2,3-Difluorofenil)ciclopropil]carbonil]-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en el Ejemplo 298. CL-EM: m/z 371,0 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 409

1'-[[1-(2,4-Diclorofenil)ciclopropil]carbonil]-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en el Ejemplo 90. CL-EM: m/z 403,0 y 405,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 410

55 4-{5-(1-[[1-(3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil]piridin-2-il]piperazin-1-carboxilato de etilo

Se trató 4-[5-(1-[[1-(3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil]piridin-2-il]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (10,4 mg, 6,0000200 moles, preparado mediante un procedimiento similar a aquél en las Etapas 1-3 del Ejemplo 163) con cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4,0 M, 20,0 µl) a ta durante 1 h. El disolvente se evaporó y se añadió acetonitrilo (1,00 ml, 0,0191 moles) al residuo seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (20,0 µl, 0,000115 moles) y cloroformiato de etilo (5,0 µl, 0,000052 moles). La mezcla se agitó a ta durante 30 min, y se ajustó para ser ácida (pH = 2,0) con TFA, y se diluyó con metanol (0,8 ml). Se aisló el producto deseado de la disolución resultante y se purificó por HPLC prep. CL-EM: m/z 491,2 (M+H)⁺.

65 Ejemplo 411

(1R)-1'-[1-{6-[4-(etilsulfonil)piperazin-1-il]piridin-3-il}ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en el Ejemplo 164. CL-EM: m/z 511,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 412**(1R)-1'-[1-{6-[4-Metilpiperazin-1-il]piridin-3-il}ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[1-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en las Etapas 1-4 del Ejemplo 163, con la excepción de que en la Etapa 4 el compuesto de amina libre se sometió a una alquilación reductora brevemente expuesto más adelante en lugar de hacerse reaccionar con un cloruro de carbamoilo, como se expone brevemente más adelante.

Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (8,3 µl, 0,000048 moles) a (1R)-1'-[1-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona (10,0 mg, 0,0000239 moles) y formaldehído (8,90 µl, 0,000119 moles) en tetrahidrofurano (0,5 ml, 0,006 moles) y acetonitrilo (0,5 ml, 0,01 moles). A esta disolución se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (25 mg, 0,00012 moles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. CL-EM: m/z 433,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 413**(1R)-1'-[1-{6-[4-Fenilpiperazin-1-il]piridin-3-il}ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en las Etapas 1-3 del Ejemplo 163. CL-EM: m/z 495,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 414**(1R)-1'-[1-{6-[4-(3-Metilbutanoil)piperazin-1-il]piridin-3-il}ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en las Etapas 1-4 del Ejemplo 163, con la excepción de que en la Etapa 4 la amida se formó por acoplamiento mediado por BOP como se expone brevemente más adelante.

Se añadió 4-metilmorfolina (2,0x10⁻¹ µl, 0,00018 moles) a una mezcla de (1R)-1'-[1-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona (15 mg, 0,000036 moles), ácido butanoico, 3-metil- (4,4 mg, 0,000043 moles) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (19 mg, 0,000043 moles) en acetonitrilo (0,7 ml, 0,01 moles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto en bruto se purificó por CL prep-EM. CL-EM: m/z 503,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 415**(1R)-1'-[1-{6-[4-(Ciclopropilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-il}ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en las Etapas 1-4 del Ejemplo 163, con la excepción de que en la Etapa 4 la amina libre se alquiló por una alquilación reductora brevemente expuesto más adelante.

Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (8,3 µl, 0,000048 moles) a (1R)-1'-[1-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona (10,0 mg, 0,0000239 moles) y ciclopropanocarboxaldehído (8,93 µl, 0,000119 moles) en tetrahidrofurano (0,5 ml, 0,006 moles) y acetonitrilo (0,5 ml, 0,01 moles), seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (25 mg, 0,00012 moles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. CL-EM: m/z 473,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 416**(1R)-1'-[1-{6-(2,5-Dihidro-1H-pirrol-1-il)piridin-3-il}ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en las Etapas 1-3 del

Ejemplo 163. CL-EM: m/z 402,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 417

5 (1R)-1'-[1-(6-Piperidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro(2-benzofurano-1,3'-pirrolidin)-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en las Etapas 1-3 del Ejemplo 163. CL-EM: m/z 418,1 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 418

(1R)-1'-[1-[4-(4-Metil-2-oxopiperazin-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

15 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en las Etapas 1-2 del Ejemplo 259, seguido de una aminación reductora de la amina libre resultante usando un procedimiento que era análogo al usado en el Ejemplo 415. CL-EM: m/z 446,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 419

20 (1R)-1'-[1-[4-(4-Acetil-2-oxopiperazin-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

25 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en el Ejemplo 259, Etapas 1-3.

Ejemplo 420

30 4-[4-(1'-[1-(3-Oxo-1'H,3H-espiro(2-benzofurano-1,3'-pirrolidin)-1'-il]carbonil)ciclopropil]fenil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una mezcla de (1R)-1'-[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona (0,50 g, 0,0014 moles, véanse las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 96), piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,30 g, 0,0016 moles), *terc*-butóxido de sodio (0,31 g, 0,0033 moles), acetato de paladio (9 mg, 0,00004 moles) y 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo (10 mg, 0,00004 moles) se desgaseó y a continuación se cargó con nitrógeno. A la mezcla se añadió 1,4-dioxano (10,0 ml, 0,128 moles) y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 1 h.

Ejemplo 421

40 (1R)-1'-[1-[4-(4-Isobutirilpiperazin-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Etapas 1. (1R)-1'-[1-(4-piperazin-1-ilfenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

45 Se disolvió 4-[4-(1'-[1-(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil]fenil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,65 g, 0,0012 moles, véase el Ejemplo 420) en cloruro de metileno (2,0 ml, 0,031 moles) y a esta disolución se añadió cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4,0 M, 5,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se diluyó con éter y el precipitado formado se filtró y se secó dando el producto deseado. CL-EM: 418,2 (M+H)⁺.

50 *Etapas 2.*
Se añadió cloruro de propanoilo (5,0 µl, 0,000057 moles) a una disolución de (1R)-1'-[1-(4-piperazin-1-ilfenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona (20,0 mg, 0,0000478 moles) y N,N-diisopropiletilamina (27 µl, 0,00016 moles) en cloruro de metileno (1,0 ml, 0,016 moles) y la mezcla se agitó durante 1 h. El disolvente se eliminó y el producto en bruto se purificó por HPLC prep. CL-EM: 488,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 422

60 (1R)-1'-[1-[4-[4-(Ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]fenil]ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 421. CL-EM: m/z 486,2 (M+H)⁺.

65 Ejemplo 423

(1R)-1'-[1-{4-[4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il]fenil}ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

5 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 421.

Ejemplo 424**10 (1R)-1'-[1-{4-[4-(Metilpiperazin-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Se añadió formaldehído (10,0 mg, 0,000333 moles) a una disolución de (1R)-1'-[1-(4-piperazin-1-ilfenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona (0,13 g, 0,00032 moles, Ejemplo 421, Etapa 1) en metanol (1,0 ml, 0,025 moles) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (0,20 g, 0,00095 moles), y la mezcla
15 se agitó durante 1 h. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. CL-EM: 432,3 (M+H)⁺

Ejemplo 425**20 N-Metil-N-[4-(1'-[1-{(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]ciclopropanocarboxamida**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a una combinación de la Etapa 1 del Ejemplo 102 y las Etapas 3-4 del Ejemplo 258. CL-EM: m/z 431,1 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 426**N-[4-(1'-[1-{(1R)-3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]acetamida**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en las Etapas 1-4 del
30 Ejemplo 261. CL-EM: m/z 391,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 427**35 (1R)-1'-[1-{4-[2-Oxopirrolidin-1-il]fenil]ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en el Ejemplo 257. CL-EM: m/z 417,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 428**40 (1R)-1'-[1-{4-[2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil]ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo
45 257. CL-EM: m/z 419,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 429**50 (1R)-1'-[1-{4-[1H-Pirazol-1-il]fenil]ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 102. CL-EM: m/z 400,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 430**55 (1R)-1'-[1-{4-[2-Oxopiperidin-1-il]fenil]ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 257. CL-EM: m/z 431,2 (M+H)⁺.

60 Ejemplo 431**1-Metil-3-[4-(1'-[1-{(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]imidazolidin-2,4-diona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo

257. CL-EM: m/z 446,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 432

5 (1R)-1'-[1-(4-Morfolin-4-ilfenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Una mezcla de (1R)-1'-[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona (30,0 mg, 0,0000816 moles, Ejemplo 83), morfolina (8,5 µl, 0,000098 moles), *tert*-butóxido de sodio (19 mg, 0,00020 moles), acetato de paladio (0,5 mg, 0,000002 moles) y 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo (0,7 mg, 0,000002 moles) se desgasificó y se cargó con nitrógeno. A la mezcla se añadió 1,4-dioxano (1,0 ml, 0,013 moles). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante la noche. El producto en bruto se purificó HPLC prep. CL-EM: 419,2 (M+H)⁺

Ejemplo 433

15 1-[4-(1-[3-Fenilpirrolidin-1-il]carbonil)ciclopropil]fenil]pirrolidin-2-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en la Etapa 1 del Ejemplo 102, a partir de (3R)-1'-[1-(4-clorofenil)ciclopropil] carbonil]-3-fenilpirrolidina (Ejemplo 29). CL-EM: m/z 375,2 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 434

3-[4-(1-[3-Fenilpirrolidin-1-il]carbonil)ciclopropil]fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 102, Etapa 1, a partir de (3R)-1'-[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil]-3-fenilpirrolidina (Ejemplo 29). CL-EM: m/z 377,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 435

30 4-{4-[1-[3-Fenilpirrolidin-1-il]carbonil]ciclopropil}fenil]piperazin-1-carboxilato de metilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 258. CL-EM: m/z 434,2 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 436

4-(4-{1-[3-Fenilpirrolidin-1-il]carbonil]ciclopropil}fenil]piperazin-1-carboxilato de etilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 258.

Ejemplo 437

45 1-Isobutil-4-(4-{1-[3-fenilpirrolidin-1-il]carbonil]ciclopropil}fenil]piperazina

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 258. CL-EM: m/z 446,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 438

50 1-Acetil-4-(4-{1-[3-fenilpirrolidin-1-il]carbonil]ciclopropil}fenil]piperazina

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 258. CL-EM: m/z 418,3 (M+H)⁺.

55 Ejemplo 439

1-(Ciclopropilcarbonil)-4-(4-{1-[3-fenilpirrolidin-1-il]carbonil]ciclopropil}fenil]piperazina

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 258. CL-EM: m/z 444,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 440

65 1-Isobutil-4-(5-{1-[3-fenilpirrolidin-1-il]carbonil]ciclopropil}piridin-2-il]piperazina

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 163. CL-EM: m/z 447,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 441

1-(Ciclopropilcarbonil)-4-(5-{1-[(3-fenilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}piridin-2-il)piperazina

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 163. CL-EM: m/z 445,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 442

(1R)-1'-[(1-Piridin-3-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en las Etapas 1-2 y 4 del Ejemplo 96. CL-EM: m/z 335,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 443

N-Metil-4-[5-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]benzamida

Etapas 1. Ácido 4-[5-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]benzoico.

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en las Etapas 1-2 del Ejemplo 173. CL-EM: m/z 455,2 (M+H)⁺.

Etapas 2.

Se añadió 4-metilmorfolina (12 µl, 0,00011 moles) a una mezcla de ácido 4-[5-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]benzoico (13 mg, 0,000029 moles), cloruro de metilamonio (2,9 mg, 0,000043 moles) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (14 mg, 0,000031 moles) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml, 0,006 moles), y la mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h. El producto en bruto se purificó por CL prep-EM. CL-EM: m/z 468,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 444

N,N-Dimetil-4-[5-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]benzamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en las Etapas 1-2 del Ejemplo 443. CL-EM: m/z 482,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 445

(1R)-1'-[(1-{6-[4-(Metilsulfonil)fenil]piridin-3-il}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en las Etapas 1-2 del Ejemplo 173. CL-EM: m/z 489,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 446

(1R)-1'-[(1-(4-Metoxifenil)ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en las Etapas 1-2 y 4 del Ejemplo 96. CL-EM: m/z 364,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 447

(1R)-1'-[(1-[4-(Piridin-2-iloxi)fenil]ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en las Etapas 1-2 del Ejemplo 114. CL-EM: m/z 427,1 (M+H)⁺ 449,1 (M+Na)⁺.

Ejemplo 448

(1R)-1'-([1-[4-(Piridin-3-ilmetoxi)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

5 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en las Etapas 1-2 del Ejemplo 114. CL-EM: m/z 441,1 (M+H)⁺ 463,1 (M+Na)⁺.

Ejemplo 449

10 **(1R)-1'-([1-[4-(Isoquinolin-1-ilmetoxi)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en las Etapas 1-2 del Ejemplo 114. CL-EM: m/z 491,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 450

1'-([1-(4-Vinilfenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

20 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en el Ejemplo 119. CL-EM: m/z 360,1 (M+H)⁺ 382,0 (M+Na)⁺.

Ejemplo 451

25 **4-[4-(1-([1-(1R)-3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil)fenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de metilo**

Etapas 1. Ácido 1-[4-[1-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]fenil]ciclopropanocarboxílico

30 Una mezcla de ácido 1-[4-[1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]fenil]ciclopropanocarboxílico (300 mg, preparada como se describe en Ejemplo 210, Etapas 1 y 2) y ácido trifluoroacético 2 ml se agitó a ta durante 5 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró. El producto en bruto se disolvió en tetrahidrofurano (4 ml, 0,05 moles) y a éste se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (333 mg, 0,00152 moles) y N,N-diisopropiletilamina (6,0x10⁻² µl, 0,0035 moles). La mezcla se agitó a ta durante 5 h y a continuación se diluyó con AcOEt, se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y HCl 1 M sucesivamente, se secó con MgSO₄ y se concentró a vacío proporcionando

35 el producto deseado.

Etapas 2. 4-[4-(1-([1-(1R)-3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil)fenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de metilo

40 El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo a aquél en las Etapas 3-4 del Ejemplo 163, con la omisión de la hidrólisis promovida por el LiOH. CL-EM: m/z 473,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 452

45 **4-[4-(1-([1-(1R)-3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil)fenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de etilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en las Etapas 1-2 del Ejemplo 451. CL-EM: m/z 487,3 (M+H)⁺.

50

Ejemplo 453

(1R)-1'-([1-[4-(1-Acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

55

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 451. CL-EM: m/z 457,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 454

60 **(1R)-1'-([1-[4-[1-(3-Metilbutanoil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

65 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 451, con la excepción de que para la última etapa el cloruro de ácido se substituyó con el ácido carboxílico correspondiente como se describe más adelante: Una mezcla de ácido 3-metilbutanoico (16 mg, 0,00015 moles),

hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (38 mg, 0,000085 moles) y N,N-diisopropiletilamina ($4,0 \times 10^{-1}$ μ l, 0,00023 moles) disuelta en N,N-dimetilformamida (0,5 ml, 0,006 moles) se agitó a ta durante 2 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH y el producto en bruto se purificó por HPLC prep proporcionando el producto deseado. CL-EM: m/z 499,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 455

5-Hidroxi-1'-[[1-(4-metilfenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

A una disolución de 5-metoxi-1'-[[1-(4-metilfenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona (40 mg, 0,0001 moles) en tetrahidrofurano (2 ml, 0,02 moles) se añadió L-Selectride® en tetrahidrofurano (1,0 M, 0,53 ml) y la disolución resultante se calentó a 120 °C durante 50 minutos usando irradiación de microondas. A la mezcla de reacción se añadieron algunas gotas de agua para extinguir la reacción. A continuación, la mezcla de reacción se concentró y se añadieron aproximadamente 3 ml de disolución acuosa concentrada de HCl para disolver el residuo. La disolución resultante se agitó a ta durante 2 h. El producto en bruto se purificó usando HPLC prep. CL-EM: m/z 364,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 455a

1'-[[1-(4-Metilfenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-5-ol

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en el Ejemplo 454. CL-EM: m/z 350,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 456

(1R)-1'-{[1-[4-(Pirrolidin-1-ilmetil)fenil]ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Etapas 1. 1-[4-(Pirrolidin-1-ilmetil)fenil]ciclopropanocarbonitrilo

Una mezcla de 1-(4-formilfenil)ciclopropanocarbonitrilo (0,30 g, 0,0018 moles), pirrolidina (0,18 ml, 0,0021 moles) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,74 g, 0,0035 moles) en metanol (5,0 ml, 0,12 moles) se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se ajustó para ser básica (pH = 12) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó y se concentró proporcionando el producto deseado. CL-EM: 227,1 (M+H)⁺.

Etapas 2.

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en las Etapas 1, 2 y 4 del Ejemplo 96.

Ejemplo 457

(1R)-1'-[[1-(6-Pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en las Etapas 1-3 del Ejemplo 163. CL-EM: m/z 405,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 458

(1R)-1'-{[1-[6-(4-Fenilpiperazin-1-il)piridin-3-il]ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en las Etapas 1-3 del Ejemplo 163. CL-EM: m/z 496,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 459

4-[5-(1'-{[1-(3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]piperazin-1-carboxilato de metilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en las Etapas 1-4 del Ejemplo 163. CL-EM: m/z 478,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 460

4-(5-{1-[(3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil}piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de metilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en las Etapas 1-4 del Ejemplo 163.

Ejemplo 461**4-(5-{1-[(3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil}piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de isopropilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en las Etapas 1-4 del Ejemplo 163. CL-EM: m/z 506,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 462**1'-({1-[6-(4-Clorofenil)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en las Etapas 1-2 del Ejemplo 173. CL-EM: m/z 446,1 y 448,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 463**1'-({1-[6-(4-Fluorofenil)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en las Etapas 1-2 del Ejemplo 173. CL-EM: m/z 430,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 464**1'-({1-[6-(4-Fluoro-2-metilfenil)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en las Etapas 1-2 del Ejemplo 173. CL-EM: m/z 444,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 465**1'-[(1-Quinolin-4-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en las Etapas A y B del Ejemplo 95. CL-EM: m/z 386,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 466**4-Cloro-1'-[(1-quinolin-4-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en las Etapas 1-3 del Ejemplo 227. CL-EM: m/z 420,0 y 422,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 467**4-Hidroxi-1'-[(1-quinolin-4-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en las Etapas 1-3 del Ejemplo 227. CL-EM: m/z 402,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 468**4-Metoxi-1'-[(1-quinolin-4-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en las Etapas 1-3 del Ejemplo 227. CL-EM: m/z 416,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 469

1'-[(1-{4-[(4-Fluorobencil)oxi]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 104. CL-EM: m/z 459,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 470**1'-[(1-{4-[(4-(Trifluorometil)bencil]oxi}fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 104. CL-EM: m/z 509,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 471**1'-[(1-{4-[(2-Cloro-4-fluorobencil)oxi]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 104.

Ejemplo 472**1'-[(1-{4-[(4-Bromo-2-fluorobencil)oxi]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 104. CL-EM: m/z 537,1 (M+H)⁺ 559,1 (M+Na)⁺.

Ejemplo 473**3-Fluoro-4-[(4-{1-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil}fenoxi)metil]benzonitrilo**

Una mezcla de 1'-[(1-{4-[(4-bromo-2-fluorobencil)oxi]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona (18 mg, 0,000033 moles, Ejemplo 474), cianuro de cinc (3,9 mg, 0,000033 moles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (2 mg, 0,000002 moles) y bromuro de tetra-N-butilamonio (2,7 mg, 0,0000084 moles) en *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml, 0,006 moles) se irradió en microondas a 170 °C durante 5 min. Después de enfriarse, el producto en bruto se purificó con HPLC prep proporcionando 12,4 mg de producto puro. CL-EM: m/z 484,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 474**1'-[(1-{4-[1-(2-Fluorofenil)etoxi]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis en el Ejemplo 105. CL-EM: m/z 473,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 475**4-[1-(4-{1-[(3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil}fenoxi)etil]benzonitrilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en el Ejemplo 473, usando el compuesto del título del Ejemplo 300 como del material de partida del bromuro de bencilo. CL-EM: m/z 480,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 476**1'-[(1-{4-(Quinolin-2-ilmetoxi)fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en las Etapas 1-2 del Ejemplo 104. CL-EM: m/z 492,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 477

1'-[[1-(4-Metoxifenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en la Etapa B del Ejemplo 95.
CL-EM: m/z 365,1 (M+H)⁺

Ejemplo 478**6-Cloro-1'-[[1-(4-metoxifenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis en el Ejemplo 232. CL-EM: m/z 399,4 (M+H)⁺

Ejemplo 479**1'-[[1-(4-Metoxifenil)ciclopropil]carbonil]-6-(trifluorometil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis en el Ejemplo 222. CL-EM: m/z 433,1 (M+H)⁺

Ejemplo 480**1'-([1-[4-(Ciclopentiloxi)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en las Etapas 1-3 del Ejemplo 213. CL-EM: m/z 419,2 (M+H)⁺ 441,1 (M+Na)⁺.

Ejemplo 481**1'-([1-[4-(Aliloxi)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis en el Ejemplo 215. CL-EM: m/z 391,3 (M+H)⁺ 413,2 (M+Na)⁺.

Ejemplo 482**1'-([1-[4-(2-Metoxietoxi)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en las Etapas 1-3 del Ejemplo 213. CL-EM: m/z 409,2 (M+H)⁺ 431,2 (M+Na)⁺.

Ejemplo 483**1'-([1-[4-(Ciclopropilmetoxi)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis en el Ejemplo 215. CL-EM: m/z 405,1 (M+H)⁺ 427,1 (M+Na)⁺.

Ejemplo 484**1'-[[1-(4-Metilfenil)ciclopropil]carbonil]-6-(trifluorometil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis en el Ejemplo 222. CL-EM: m/z 417,1 (M+H)⁺

Ejemplo 485**1'-[[1-(4-Metilfenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en la Etapa B del Ejemplo 95.

Ejemplo 486**1'-([1-[4-(Trifluorometil)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en las Etapas A y B del Ejemplo 95. CL-EM: m/z 403,1 (M+H)⁺

Ejemplo 487**1'-[1-{4-(4-Vinilfenil)ciclopropil}carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis en el Ejemplo 123. CL-EM: m/z 361,0 (M+H)⁺ 383,1 (M+Na)⁺.

Ejemplo 488**1'-[1-{4-[(E)-2-Piridin-2-ilvinil]fenil}ciclopropil}carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis en el Ejemplo 122. CL-EM: m/z 438,2 (M+H)⁺ 460,1 (M+Na)⁺.

Ejemplo 489**1'-[1-{4-[1-(Isobutiril-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en las Etapas 1-5 del Ejemplo 210. CL-EM: m/z 486,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 490**1'-[1-{4-[1-(Acetilpiperidin-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 451 con la excepción de que la Etapa 1 se modificó por una adición de 20 equivalentes de trietilsilano durante la deshidratación mediante tratamiento con TFA. CL-EM: m/z 460,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 491**4-(4-{1-[1-(3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil}fenil)piperidin-1-carboxilato de etilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis en el Ejemplo 490. CL-EM: m/z 490,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 492**1'-[1-{4-[1-(Isobutirilpiperidin-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis en el Ejemplo 454, con la excepción de que la Etapa 1 del Ejemplo 451 se modificó por una adición de 20 equivalentes de trietilsilano durante la deshidratación con TFA.

Ejemplo 493**1'-[1-{4-[1-(Propionilpiperidin-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis en el Ejemplo 492. CL-EM: m/z 474,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 494**1'-[1-{4-[1-(3-Metilbutanoil)piperidin-4-il]fenil]ciclopropil}carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis en el Ejemplo 492. CL-EM: m/z 502,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 495**1'-[1-{4-[2-(Isopropil-1,3-tiazol-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis en el Ejemplo 142. CL-EM: m/z 460,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 496

1'-[(1-{4-[2-(Dimetilamino)-1,3-tiazol-4-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis en el Ejemplo 142. CL-EM: m/z 461,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 497

1'-({1-[4-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis en el Ejemplo 142. CL-EM: m/z 433,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 498

3-Fluoro-4-{1-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil}benzonitrilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis en el Ejemplo 208. CL-EM: m/z 378,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 499

1'-({1-[2-Fluoro-4-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

En un vial de microondas se añadió 3-fluoro-4-{1-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil}bencenocarbotoamida (35 mg, 0,000085 moles, preparada sometiendo el compuesto del título en el Ejemplo 498 a las condiciones de reacción análogas brevemente expuestas en el Ejemplo 209) en etanol (0,300 ml, 0,00514 moles) y N,N-dimetilformamida (0,75 ml, 0,0097 moles). A esta disolución se añadió cloroacetona (0,2 ml, 0,002 moles) y el tubo se cerró y se calentó a 80 °C durante 4 h usando un baño de aceite. Después de ~3 h la mezcla se volvió homogénea. La CL-EM indicó que la reacción se había completado. El producto en bruto se purificó por CL prep-EM. CL-EM: m/z 450,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 500

(1R)-1'-[(1-{4-[5-(Trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en el Ejemplo 338. CL-EM: m/z 471,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 501

1'-({1-[4-(3-Metilisoxazol-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Etapas 1. 1-(4-Etinilfenil)ciclopropanocarbonitrilo

Una mezcla de (4-etinilfenil)acetoneitrilo (1,0 g, 0,0071 moles), 1-bromo-2-cloro-etano (1200 µl, 0,014 moles), cloruro de benciltriethylamonio (0,1 g, 0,0004 moles) y 1 ml de 50 % de NaOH-agua (peso/volumen) se calentó a 50 °C durante 4 horas. El producto se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera sucesivamente, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando 1,1 g del producto deseado, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapas 2. 1-[4-(3-Metilisoxazol-4-il)fenil]ciclopropanocarbonitrilo

A una mezcla de 1-(4-etinilfenil)ciclopropanocarbonitrilo (200 mg, 0,001 moles), acetaldoxima (71 mg, 0,0012 moles) en tetrahidrofurano (5,0 ml, 0,062 moles) se añadió N-clorosuccinimida (160 mg, 0,0012 moles) en porciones con agitación. Después de completarse la adición, se añadió trietilamina (170 µl, 0,0012 moles). La mezcla se agitó a ta durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera sucesivamente, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró proporcionando el producto deseado con rendimiento cuantitativo.

Etapas 3.

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 212, Etapas 3 y 4. CL-EM: m/z 416,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 502**(1R)-1'-([1-[4-(2-Piridin-2-iletil)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Una mezcla de (1R)-1'-([1-[4-([E]-2-piridin-2-ilvinil)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona (20 mg, 0,00004 moles, Ejemplo 488), 10 % de Pd-C en metanol (1 ml, 0,02 moles) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) durante 1,5 h. A continuación, la mezcla de reacción se filtró y se concentró proporcionando el producto deseado. CL-EM: m/z 440,2 (M+H)⁺; 462,2 (M+Na)⁺.

Ejemplo 503**1'-([1-[2-Fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en el Ejemplo 126.

Ejemplo 504**1'-([1-[2-Fluoro-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en el Ejemplo 126.

Ejemplo 505**1'-([1-[4-(3-Amino-1H-pirazol-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en el Ejemplo 126. CL-EM: m/z 416,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 506**1'-([1-[4-(1H-Bencimidazol-1-il)-2-fluorofenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en el Ejemplo 130.

Ejemplo 507**1'-([1-[2-Fluoro-4-[2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-il]fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en el Ejemplo 130.

Ejemplo 508**1'-([1-[4-(2-Metoxi-1H-bencimidazol-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en el Ejemplo 207. CL-EM: m/z 481,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 509**4-(4-{1-[3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil}fenil)piperazin-1-carboxilato de etilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en las Etapas 1-4 del Ejemplo 163, con la excepción de que la Etapa 2 se sustituyó por el siguiente protocolo: Una mezcla de 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (0,53 g, 0,0021 moles), piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,42 g, 0,0023 moles), fosfato de potasio (0,66 g, 0,0031 moles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (57,0 mg, 0,0000622

moles) y o-(diciclohexilfosfino)bifenilo (21,8 mg, 0,0000622 moles) se desgasificó y a continuación se cargó con nitrógeno. A la mezcla se añadió tolueno (8,0 ml, 0,075 moles) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla se filtró a través de una corta almohadilla de gel de sílice y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por CombiFlash eluyendo con hexano/EtOAc (máx. de EtOAc 20 %). CL-EM: 361,2 (M+H)⁺, 305,2 (M+H-56)⁺

Ejemplo 510

4-[4-(1-[(1R)-3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil]fenil]piperazin-1-carboxilato de isopropilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en el Ejemplo 509 CL-EM: m/z 505,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 511

(1R)-1'-[(1-[4-(4-Propionilpiperazin-1-il)fenil]ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en el Ejemplo 509. CL-EM: m/z 475,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 512

(1R)-1'-[(1-[4-(4-Isobutirilpiperazin-1-il)fenil]ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en el Ejemplo 509. CL-EM: m/z 489,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 513

(1R)-1'-[(1-[4-(4-(Ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]fenil)ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 509. CL-EM: m/z 487,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 514

1'-[(1-[4-(4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il]fenil)ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 509. CL-EM: m/z 497,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 515

1'-[(1-[4-(2-Oxopiridin-1(2H)-il)fenil]ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 257. CL-EM: m/z 428,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 516

[4-(1-[(1R)-3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil]fenil]carbamato de metilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a una combinación de las Etapas 1-3 del Ejemplo 261 y la Etapa 2 del Ejemplo 263. CL-EM: m/z 408,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 517

N-[4-(1-[(1R)-3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil]fenil]metanosulfonamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 262. CL-EM: m/z 428,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 518

(1R)-1'-[1-(2-Fluorofenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 95. CL-EM: m/z 353,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 519

1'-[1-(2-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 95. CL-EM: m/z 369,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 520

1'-[1-(2-Bromofenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 95. CL-EM: m/z 414,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 521

1'-[1-[2-(Trifluorometil)fenil]ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 95. CL-EM: m/z 403,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 522

1'-[1-(2-Metoxifenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 95. CL-EM: m/z 365,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 523

1'-[1-(2-Metilfenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 95. CL-EM: m/z 349,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 524

(1R)-1'-[1-(2,3-Difluorofenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 95. CL-EM: m/z 371,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 525

1'-[1-(2-Cloro-6-fluorofenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 95. CL-EM: m/z 387,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 526

1'-[1-(1-Naftil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 95. CL-EM: m/z 385,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 527**1'-[[1-(2-Fluorofenil)ciclopropil]carbonil]-6-(trifluorometil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

5 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 222. CL-EM: m/z 421,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 528**10 6-Cloro-1'-[[1-(4-metilfenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 232. CL-EM: m/z 383,5 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 529**6-Cloro-1'-([1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

20 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 232. CL-EM: m/z 436,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 530**25 6-Cloro-1'-[[1-(2,4-difluorofenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 232. CL-EM: m/z 404,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 531**30 6-Cloro-1'-([1-[3-(difluorometoxi)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 95. CL-EM: m/z 435,4 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 532**1'-[[1-(2,4-Diclorofenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona****40 Etapa 1. 1'-[[1-(2,4-Diclorofenil)ciclopropil]carbonil]pirrolidin-3-ol**

A una disolución de 3-pirrolidinol (0,861 ml, 0,0106 moles) en N,N-dimetilformamida (5 ml, 0,06 moles) se añadieron ácido 1-(2,4-diclorofenil)ciclopropanocarboxílico y BOP. Después de agitar la mezcla durante 3 min, se añadió DIEA. Después de agitarse la mezcla de reacción durante 3 h, la disolución se diluyó con AcOEt, se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (x 3), agua y salmuera sucesivamente, se secó con MgSO₄ y se concentró a vacío.

Etapa 2. 1'-[[1-(2,4-Diclorofenil)ciclopropil]carbonil]pirrolidin-3-ona

50 A una disolución de 1'-[[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropil]carbonil]pirrolidin-3-ol (3,05 g, 0,0102 moles) en acetona (50 ml, 0,7 moles) se añadió oxidante de Jones en agua (8,00 M, 2,54 ml) a 0 grados celsius y la disolución resultante se agitó a ta durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo resultante se disolvió en AcOEt, se lavó con agua y salmuera sucesivamente, se secó con MgSO₄ y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó por CombiFlash eluyendo con 40 % de AcOEt en hexanos.

55 Etapa 3

A una disolución de 2,2,6,6-tetrametil-piperidina, (1,18 ml, 0,00700 moles) en tetrahidrofurano (30 ml, 0,4 moles) a -78 °C se añadió n-butil-litio en hexano (2,5 M, 3,7 ml). Después de agitar durante 15 min, se añadió una suspensión de niacina (0,287 g, 0,00233 moles) en THF y la mezcla se agitó a -78 °C durante 10 min. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a -55 °C durante 60 min. Se añadió una disolución de 1'-[[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropil]carbonil]pirrolidin-3-ona (580 mg, 0,0019 moles) en THF (2 ml) a la mezcla anterior y la agitación continuó a -55 grados Celsius durante 20 min. A continuación, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta ta durante 1 h y a continuación se acidificó (pH ~1) usando disolución ac. de HCl 6 M. La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche y a continuación se neutralizó (pH ~ 7). El producto de la mezcla se extrajo con AcOEt. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó por CombiFlash seguido de separación de los enantiómeros usando una columna quiral. CL-EM: m/z 402,0 y 404,0

(M+H)⁺.

Ejemplo 533

5 1'-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-4-metoxi-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en las Etapas 1-3 del Ejemplo 227. CL-EM: m/z 399,4 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 534

1'-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-4-hidroxi-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

15 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en las Etapas 1-3 del Ejemplo 227. CL-EM: m/z 385,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 535

20 6-Cloro-1'-[[1-(3,4-diclorofenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en las Etapas 1-2 del Ejemplo 232. CL-EM: m/z 438,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 536

25 1'-[[1-(4-Cloro-2-fluorofenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto en las Etapas 1-2 del Ejemplo 95. CL-EM: m/z 387,0 (M+H)⁺ 409,0 (M+Na)⁺.

30 Ejemplo 537

6-Cloro-1'-[[1-(2,4-difluorofenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

35 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 232. CL-EM: m/z 405,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 538

40 1'-[[1-(2-Cloro-4-fluorofenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 95. CL-EM: m/z 387,3 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 539

1'-[[1-(2,4-Difluorofenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

50 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 95. CL-EM: m/z 371,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 540

55 1'-[[1-(4-(Metiltio)fenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 95. CL-EM: m/z 381,2 (M+H)⁺ 403,2 (M+Na)⁺..

Ejemplo 541

60 1'-[[1-(4-[(Trifluorometil)tio]fenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 95. CL-EM: m/z 435,0 (M+H)⁺ 437,0 (M+Na)⁺..

65 Ejemplo 542

(1R)-1'-[1-(4-Clorofenil)ciclopentil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 4. CL-EM: m/z 396,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 543**1-[1-(4-Clorofenil)ciclohexil]carbonil]azepano**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 4. CL-EM: m/z 320,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 544**4-[5-(1-[[1-(1R)-3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)piridin-2-il]piperazin-1-carboxilato de metilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al brevemente expuesto para la síntesis del Ejemplo 410. CL-EM: m/z 477,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 545**N,N-Dimetil-4-[4-(1-[[1-(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)fenil]piperazin-1-carboxamida**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 421. CL-EM: m/z 489,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 546**4-[3-Fluoro-4-(1-[[1-(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)fenil]piperazin-1-carboxilato de metilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 421. CL-EM: m/z 494,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 547**(1R)-1'-[1-[2-Fluoro-4-(4-propionilpiperazin-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 421. CL-EM: m/z 492,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 548**(1R)-1'-[1-[2-Fluoro-4-(4-isobutirilpiperazin-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 421. CL-EM: m/z 506,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 549**(1R)-1'-[1-[4-[4-(Ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]-2-fluorofenil]ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 421. CL-EM: m/z 504,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 550**(1R)-1'-[1-[4-(4-Acetilpiperazin-1-il)-2-fluorofenil]ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 421, CL-EM: m/z 478,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 551

4-[3-Fluoro-4-(1-[[[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)fenil]-N,N-dimetilpiperazin-1-carboxamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 421. CL-EM: m/z 507,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 552

(1R)-1'-{[4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 420. CL-EM: m/z 433,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 553

N,N-Dimetil-1-[4-(1-[[[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)fenil]piperidin-4-carboxamida

Etapas 1. Ácido 1-[(benciloxi)carbonil]piperidin-4-carboxílico

Se añadió carbonato sódico (1,59 g, 0,0150 moles) a una disolución de ácido piperidin-4-carboxílico (0,970 g, 0,00751 moles) en agua (15 ml). Después de disolverse el sólido, se añadió gota a gota cloroformiato de bencilo (1,54 g, 0,00901 moles). La mezcla se agitó a ta durante 3 h. La mezcla se acidificó cuidadosamente (pH = 4) con HCl 2 N, y a continuación se extrajo con DCM (4 x 10 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida dando el producto deseado.

Etapas 2. 4-[(Dimetilamino)carbonil]piperidin-1-carboxilato de bencilo

Se añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (0,442 g, 0,00100 moles) a una disolución de ácido 1-[(benciloxi)carbonil]piperidin-4-carboxílico (0,263 g, 0,00100 moles) en cloruro de metileno (3,00 ml, 0,0468 moles), seguido de 4-metilmorfina (0,440 ml, 0,00400 moles) y dimetilamina en tetrahidrofurano (2,00 M, 0,750 ml). La mezcla se agitó a ta durante 1 h y se diluyó con acetato de etilo (20 ml). La disolución se lavó con NaHCO₃ (7,5 %, 3 x 5 ml) y con salmuera (5 ml) sucesivamente. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por CombiFlash eluyendo con acetato de etilo/hexano dando el producto deseado.

Etapas 3. N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida

Se añadió paladio (10,0 mg, 9,40E-6 moles) a una disolución de 4-[(dimetilamino)carbonil]piperidin-1-carboxilato de bencilo (190,0 mg, 0,0006544 moles) en metanol (5,0 ml, 0,12 moles) bajo nitrógeno. La mezcla se hidrogenó con un globo lleno de hidrógeno durante 3 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró dando el producto deseado.

Etapas 4. N,N-Dimetil-1-[4-(1-[[[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)fenil]piperidin-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 420. CL-EM: m/z 488,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 554

4-[4-(1-[[[(1R)-3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)fenil]piperidin-1-carboxilato de metilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 490. CL-EM: m/z 475,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 555

4-[4-(1-[[[(1R)-3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)fenil]piperidin-1-carboxilato de etilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 490. CL-EM: m/z 489,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 556

(1R)-1'-({1-[4-(1-Acetilpiperidin-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 490. CL-EM: m/z 459,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 557

(1R)-1'-({1-[4-(1-Isobutirilpiperidin-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 492. CL-EM: m/z 487,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 558

(1R)-1'-({1-[4-(1-Propionilpiperidin-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 490.

Ejemplo 559

(1R)-1'-[{1-[4-[1-(3-Metilbutanoil)piperidin-4-il]fenil]ciclopropil}carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 492.

Ejemplo 560

(1R)-1'-({1-[4-(1-Acetilpiperidin-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 490. CL-EM: m/z 460,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 561

(1R)-1'-({1-[4-(1-Isobutirilpiperidin-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 492. CL-EM: m/z 488,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 562

(1R)-1'-({1-[4-(1-Propionilpiperidin-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 492. CL-EM: m/z 474,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 563

(1R)-1'-[{1-[4-[1-(3-Metilbutanoil)piperidin-4-il]fenil]ciclopropil}carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 492. CL-EM: m/z 502,2 (M±H)⁺.

Ejemplo 564

4-[4-(1-((1R)-3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil)ciclopropil]fenil]piperidin-1-

carboxilato de metilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 490. CL-EM: m/z 476,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 565**4-[4-(1-[[[(1R)-3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)fenil]piperidin-1-carboxilato de etilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 490.

Ejemplo 566**4-[4-(1-[[[(1R)-3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)fenil]piperidin-1-carboxilato de isopropilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 490. CL-EM: m/z 504,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 567**4-Hidroxi-4-[4-(1-[[[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)fenil]piperidin-1-carboxilato de metilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en las Etapas 1-5 del Ejemplo 210, con la excepción de que se omitió la deshidratación mediada por TFA en la Etapa 4. CL-EM: m/z 491,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 568**4-Hidroxi-4-[4-(1-[[[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)fenil]piperidin-1-carboxilato de etilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en las Etapas 1-5 del Ejemplo 210, con la excepción de que se omitió la deshidratación mediada por TFA en la Etapa 4. CL-EM: m/z 505,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 569**4-(5-{1-[[[(3-Piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil]piridin-2-il]piperazin-1-carboxilato de metilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en las Etapas 1-4 del Ejemplo 163. CL-EM: m/z 436,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 570**4-(5-{1-[[[(3-Piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil]piridin-2-il]piperazin-1-carboxilato de etilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en las Etapas 1-4 del Ejemplo 163.

Ejemplo 571**1-Acetil-4-(5-{1-[[[(3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil]piridin-2-il]piperazina**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en las Etapas 1-4 del Ejemplo 163. CL-EM: m/z 420,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 572**1-Isobutiril-4-(5-{1-[[[(3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil]piridin-2-il]piperazina**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 321. CL-EM: m/z 448,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 573**1-(Ciclopropilcarbonil)-4-(5-{1-[[[(3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil]piridin-2-il]piperazina**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 321. CL-EM: m/z 446,3 (M+H)⁺.

5 **Ejemplo 574**

4-[4-(1-[[[(1R)-3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)fenil]piperazin-1-carboxilato de isopropilo

10 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 421. CL-EM: m/z 504,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 575

15 **(1R)-1'-[[1-[4-[6-(Pirrolidin-1-ilcarbonil)piridin-3-il]fenil]ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 250. CL-EM: m/z 508,2 (M+H)⁺.

20 **Ejemplo 576**

N-Etil-N-metil-5-[4-(1-[[[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)fenil]piridin-2-carboxamida

25 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 250. CL-EM: m/z 496,6 (M+H)⁺.

Ejemplo 577

30 **N,N-Dietil-5-[4-(1-[[[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)fenil]piridin-2-carboxamida**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 250. CL-EM: m/z 510,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 578

40 **{4-[5-(1-[[[(1R)-3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)piridin-2-il]fenil]carbamato de *terc*-butilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 173. CL-EM: m/z 526,2 (M+H)⁺.

45 **Ejemplo 579**

N,N-Dimetil-1-[5-(1-[[[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)piridin-2-il]piperidin-4-carboxamida

50 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 163, Etapas 1-3.

Ejemplo 580

55 **(1R)-1'-[[1-(6-Piperidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 163, Etapas 1-3. CL-EM: m/z 419,2 (M+H)⁺.

60 **Ejemplo 581**

(1R)-1'-[[1-[2-Fluoro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

65 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 257. CL-EM: m/z 435,2 (M+H)⁺; 457,1 (M+Na)⁺.

Ejemplo 582

(1R)-1'-({1-[2-Fluoro-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 257. CL-EM: m/z 438,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 583

(1R)-1'-({1-[4-(2-Oxoazetidin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 257. CL-EM: m/z 403,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 584

(1R)-1'-({1-[2-Fluoro-4-(2-oxoazetidin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 257. CL-EM: m/z 421,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 585

1'-({1-[4-(2-Oxoazetidin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 257. CL-EM: m/z 404,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 586

(1R)-1'-({1-[2-Fluoro-4-(2-oxoazetidin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 257. CL-EM: m/z 422,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 587

4-[5-(1-(((1R)-3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil)piridin-2-il]piperazin-1-carboxilato de propilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 410. CL-EM: m/z 505,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 588

4-[5-(1-(((1R)-3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil)piridin-2-il]piperazin-1-carboxilato de isobutilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 410. CL-EM: m/z 519,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 589

4-[5-(1-(((1R)-3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil)piridin-2-il]piperazin-1-carboxilato de isobutilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 410. CL-EM: m/z 505,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 590

4-[4-(1-(((1R)-3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil)fenil]piperazin-1-

carboxilato de etilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 421. CL-EM: m/z 490,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 591**4-[4-(1-[[[(1R)-3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)fenil]piperazin-1-carboxilato de propilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 421. CL-EM: m/z 504,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 592**4-[4-(1-[[[(1R)-3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)fenil]piperazin-1-carboxilato de isobutilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 421. CL-EM: m/z 518,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 593**(1R)-1'-[[1-{4-[4-(Ciclopropilacetil)piperazin-1-il]fenil]ciclopropil}carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 421, seguido del acoplamiento mediado por BOP que se expuso brevemente en el Ejemplo 414. CL-EM: m/z 500,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 594**(1R)-1'-[[1-{4-[4-(Ciclopropilacetil)piperazin-1-il]-2-fluorofenil]ciclopropil}carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 421, seguido del acoplamiento mediado por BOP que se expuso brevemente en el Ejemplo 414. CL-EM: m/z 518,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 595**(1R)-1'-[[1-{4-[4-(3-Metilbutanoil)piperazin-1-il]fenil]ciclopropil}carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 421, seguido del acoplamiento mediado por BOP que se expuso brevemente en el Ejemplo 414. CL-EM: m/z 502,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 596**(1R)-1'-[[1-{2-Fluoro-4-[4-(3-metilbutanoil)piperazin-1-il]fenil]ciclopropil}carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 421, seguido del acoplamiento mediado por BOP que se expuso brevemente en el Ejemplo 414. CL-EM: m/z 520,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 597**(1R)-1'-[[1-{4-[4-(Tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonil)piperazin-1-il]fenil]ciclopropil}carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 421, seguido del acoplamiento mediado por BOP que se expuso brevemente en el Ejemplo 414. CL-EM: m/z 530,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 598**4-[3-Fluoro-4-(1-[[[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)fenil]piperazin-1-carboxilato de etilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en las Etapas 1-2 del Ejemplo 421. CL-EM: m/z 508,3 (M+H)⁺.

5 **Ejemplo 599**

4-[3-Fluoro-4-(1-[[[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)fenil]piperazin-1-carboxilato de propilo

10 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 421. CL-EM: m/z 522,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 600

15 **4-[3-Fluoro-4-(1-[[[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)fenil]-N-metilpiperazin-1-carboxamida**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 421. CL-EM: m/z 493,1 (M+H)⁺.

20 **Ejemplo 601**

(1R)-1'-[(1-{2-Fluoro-4-[4-(3-metilbutanoil)piperazin-1-il]fenil}ciclopropil)carbonyl]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

25 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 421, seguido del acoplamiento mediado por BOP que se expuso brevemente en el Ejemplo 414. CL-EM: m/z 520,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 602

30 **(1R)-1'-[(1-{4-[4-(Ciclopropilacetil)piperazin-1-il]-2-fluorofenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

35 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 421, seguido del acoplamiento mediado por BOP que se expuso brevemente en el Ejemplo 414. CL-EM: m/z 518,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 603

40 **4-[3-Fluoro-4-(1-[[[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)fenil]piperazin-1-carboxilato de metilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 421. CL-EM: m/z 495,2 (M+H)⁺.

45 **Ejemplo 604**

4-[3-Fluoro-4-(1-[[[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)fenil]piperazin-1-carboxilato de etilo

50 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 421. CL-EM: m/z 509,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 605

55 **4-[3-Fluoro-4-(1-[[[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)fenil]piperazin-1-carboxilato de propilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 421.

60 **Ejemplo 606**

4-[3-Fluoro-4-(1-[[[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)fenil]piperazin-1-carboxilato de *i*-propilo

65 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 421.

Ejemplo 607

4-[3-Fluoro-4-(1-[[[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)fenil]piperazin-1-carboxilato de *i*-butilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 421. CL-EM: m/z 537,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 608

(1R)-1'-[(1-{4-[4-(Ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]-2-fluorofenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 421, seguido del acoplamiento mediado por BOP que se expuso brevemente en el Ejemplo 414.

Ejemplo 609

(1R)-1'-[(1-{2-Fluoro-4-[4-(3-metilbutanoil)piperazin-1-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 421, seguido del acoplamiento mediado por BOP que se expuso brevemente en el Ejemplo 414. CL-EM: m/z 521,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 610

N,N-Dimetil-5-[4-(1-[[[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)fenil]piridin-2-carboxamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 250. CL-EM: m/z 482,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 611

N-Etil-5-[4-(1-[[[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)fenil]piridin-2-carboxamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 250. CL-EM: m/z 482,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 612

N-Isopropil-5-[4-(1-[[[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)fenil]piridin-2-carboxamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 250. CL-EM: m/z 496,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 613

5-[3-Fluoro-4-(1-[[[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)fenil]-N-metilpiridin-2-carboxamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 250. CL-EM: m/z 486,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 614

5-[3-Fluoro-4-(1-[[[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)fenil]-N-etilpiridin-2-carboxamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 250. CL-EM: m/z 500,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 615

5-[3-Fluoro-4-(1-[[[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)fenil]-N-i-propilpiridin-2-carboxamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 250. CL-EM: m/z 514,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 616**5-[3-Fluoro-4-(1-[[[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)fenil]-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 250. CL-EM: m/z 500,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 617**5-[3-Fluoro-4-(1-[[[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)fenil]-N-metilpiridin-2-carboxamida**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 250. CL-EM: m/z 487,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 618**N-Etil-5-[3-fluoro-4-(1-[[[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)fenil]piridin-2-carboxamida**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 250. CL-EM: m/z 501,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 619**5-[3-Fluoro-4-(1-[[[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)fenil]-N-isopropilpiridin-2-carboxamida**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 250. CL-EM: m/z 515,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 620**5-[3-Fluoro-4-(1-[[[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)fenil]-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 250. CL-EM: m/z 501,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 621**6-[3-Fluoro-4-(1-[[[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)fenil]-N-metilnicotinamida**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 250. CL-EM: m/z 486,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 622**6-[3-Fluoro-4-(1-[[[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)fenil]-N,N-dimetilnicotinamida**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 250. CL-EM: m/z 500,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 623**N-Metil-6-[4-(1-[[[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)fenil]nicotinamida**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 250. CL-EM: m/z 468,2 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 624

N,N-di-Metil-6-[4-(1-(((1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil)ciclopropil)fenil]nicotinamida

10 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 250. CL-EM: m/z 482,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 625

15 **(1R)-1'-([1-[4-(1-Isobutiril-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 454. CL-EM: m/z 485,3 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 626

(1R)-1'-([1-[4-(1-Propionil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

25 Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 454. CL-EM: m/z 471,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 627

30 **(1R)-1'-([1-[3-Fluoro-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

35 Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 94. CL-EM: m/z 433,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 628

40 **4-(4-{1-[(4,4-Dimetil-2-oxo-1-oxa-7-azaspiro[4.4]non-7-il)carbonil]ciclopropil}-3-fluorofenil)piperazin-1-carboxilato de metilo**

Etapas 1. 3-(1,1-Dimetilprop-2-en-1-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

45 A una suspensión de 3-oxopirrolidin-1-carboxilato de *terc-butilo* (2,40 g, 0,0130 moles), 4-bromo-2-metil-2-butenol (3,00 ml, 0,0260 moles) en 15,0 ml de cloruro de amonio sat. y tetrahidrofuranol (3,00 ml, 0,0370 moles) se añadió cinc (1,70 g, 0,0260 moles) a ta. Poco después de empezar a agitar, se liberaron gas y calor. Después de 30 a 45 min, la mezcla gris clara resultante se filtró a través de Celite. La filtración se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (NaSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 0 al 40 % de EtOAc en hexano, dando el producto deseado. CL-EM (M+Na) 278,2.

50 *Etapas 2. 4,4-Dimetil-2-oxo-1-oxa-7-azaspiro[4.4]nonano-7-carboxilato de terc-butilo*

55 A una disolución de complejo de borano-sulfuro de dimetilo (0,409 ml, 0,00460 moles) en cloruro de metileno (6,00 ml, 0,0936 moles) se añadió lentamente una disolución de 3-(1,1-dimetilprop-2-en-1-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *terc-butilo* (3,20 g, 0,0125 moles) en cloruro de metileno (6,00 ml, 0,0936 moles) con agitación a ta. Después de 2 h, la mezcla de reacción se añadió lentamente a una disolución de óxido de cromo (VI) (7,52 g, 0,0752 moles) en ácido acético (45,00 ml, 0,7915 moles) y agua (5,00 ml, 0,278 moles) a 5 °C. Después de agitar la mezcla de reacción a ta durante 12 h, se añadieron agua (60 ml) y cloruro de metileno (30 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con cloruro de metileno (2 x 30 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 0 al 50 % de EtOAc en hexano, dando el producto. CL-EM (M+Na) 292,2.

Etapas 3. Clorhidrato de 4,4-dimetil-1-oxa-7-azaspiro[4.4]nonan-2-ona

65 Se trató 4,4-dimetil-2-oxo-1-oxa-7-azaspiro[4.4]nonano-7-carboxilato de *terc-butilo* (0,20 g, 0,00074 moles) con cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4,00 M, 5,00 ml) a ta durante 2h. Los volátiles se eliminaron a vacío y la sal de

HCl resultante se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación. CL-EM (M+H) 170,2.

Etapas 4. Ácido 1-(4-bromo-2-fluorofenil)ciclopropanocarboxílico

- 5 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 238. El análisis de RMN confirmó la formación del producto deseado, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapas 5. 4-(4-{1-[(4,4-Dimetil-2-oxo-1-oxa-7-azaspiro[4.4]non-7-il)carbonil]ciclopropil}-3-fluorofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

- 10 A una mezcla de clorhidrato de 4,4-dimetil-1-oxa-7-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (20,3 mg, 0,0000988 moles) y ácido 1-{4-[4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-2-fluorofenil}ciclopropanocarboxílico (36,0 mg, 0,0000988 moles) en N,N-dimetilformamida (0,30 ml, 0,0039 moles) se añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (48,1 mg, 0,000109 moles) seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,0206 ml, 0,000118 moles). Después de agitar a ta durante 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron. El residuo en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación. CL-EM (M+H) 516,3. (M+Na) 538,3.

20 *Etapas 6. 4-(4-{1-[(4,4-Dimetil-2-oxo-1-oxo-7-azaspiro[4.4]non-7-il)carbonil]ciclopropil}-3-fluorofenil)piperazin-1-carboxilato de metilo*

- 25 Se trató 4-(4-{1-[(4,4-dimetil-2-oxo-1-oxa-7-azaspiro[4.4]non-7-il)carbonil]ciclopropil}-3-fluorofenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (25,0 mg, 0,0000485 moles) con TFA. Después de agitar a ta durante 30 min, los volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se secó a alto vacío. La sal de TFA resultante se disolvió en cloruro de metileno (0,25 ml, 0,0039 moles) y a ésta se añadió trietilamina (0,0203 ml, 0,000145 moles), seguido de cloroformiato de metilo (0,00749 ml, 0,0000970 moles). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h y a continuación los volátiles se eliminaron a vacío. El residuo se diluyó con metanol y se aplicó directamente a RP-HPLC dando el producto deseado. CL-EM (M+H) 474,2.

30 **Ejemplo 629**

4-(4-{1-[(4,4-Dimetil-2-oxo-1-oxa-7-azaspiro[4.4]non-7-il)carbonil]ciclopropil}-3-fluorofenil)piperazin-1-carboxilato de etilo

- 35 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en las Etapas 1-6 del Ejemplo 628. CL-EM: m/z 488,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 630

40 **7-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4,4-dimetil-1-oxa-7-azaspiro[4.4]nonan-2-ona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en las Etapas 1-3 y 5 del Ejemplo 628. CL-EM: m/z 348,2 (M+H)⁺.

45 **Ejemplo 631**

4-(3-Fluoro-4-{1-[(3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}fenil)piperazin-1-carboxilato de metilo

- 50 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 421. CL-EM: m/z 453,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 632

55 **4-(5-{1-[(3-Piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de metilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en las Etapas 1-4 del Ejemplo 163. CL-EM: m/z 436,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 633

60 **4-(5-{1-[(3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de etilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en las Etapas 1-4 del Ejemplo 163. CL-EM: m/z 450,3 (M+H)⁺.

65 **Ejemplo 634**

1-Acetil-4-(5-{1-[(3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}piridin-2-il)piperazina

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en las Etapas 1-4 del Ejemplo 163. CL-EM: m/z 420,2 (M+H)⁺; 442,3 (M+Na)⁺.

Ejemplo 635**1-(3-Metilbutanoil)-4-(5-{1-[(3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}piridin-2-il)piperazina**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en las Etapas 1-4 del Ejemplo 163.

Ejemplo 636**1-(Ciclopropilcarbonil)-4-(5-{1-[(3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}piridin-2-il)piperazina**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en las Etapas 1-4 del Ejemplo 163. CL-EM: m/z 446,3 (M+H)⁺; 468,2 (M+Na)⁺.

Ejemplo 637**4-(3-Fluoro-4-{1-[(1,3,3-trimetil-6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-il)carbonil]ciclopropil}fenil)piperazin-1-carboxilato de metilo**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 421. CL-EM: m/z 458,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 638**(1R)-1'-[1-(6-Azetidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona***Etapas 1. 1-(6-Cloropiridin-3-il)ciclopropanocarbonitrilo*

A una mezcla con agitación de (6-cloropiridin-3-il)acetonitrilo (8,00 g, 0,0524 moles), cloruro de benciltrietilamonio (0,8 g, 0,004 moles) y 1-bromo-2-cloro-etano (8,69 ml, 0,105 moles) se añadió gota a gota hidróxido sódico, disolución al 50 % (16,1 ml, 0,419 moles) a 50 °C. Después de agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua y las fases resultantes se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 N y salmuera sucesivamente, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por CombiFlash para obtener 2,5 g de producto puro como un sólido blanco.

Etapas 2. 1-(6-Azetidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropanocarbonitrilo

A una disolución de 1-(6-cloropiridin-3-il)ciclopropanocarbonitrilo (200,0 mg, 0,001120 moles) en 1,4-dioxano (8,00 ml, 0,102 moles) a la que se añadieron clorhidrato de azetidina (128,3 mg, 0,001344 moles), acetato de paladio (25,2 mg, 0,000112 moles) y *tert*-butóxido de sodio (288 mg, 0,00291 moles). La mezcla de reacción se desgasificó y a continuación se irradió con microondas a 150 °C durante 40 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo y diclorometano. El producto en bruto se purificó por CombiFlash. CL-EM: m/z 200,2 (M+H)⁺.

Etapas 3. Diclorhidrato del ácido 1-(6-azetidín-1-ilpiridin-3-il)ciclopropanocarboxílico

A un vial de microondas se transfirió 1-(6-azetidín-1-ilpiridin-3-il)ciclopropanocarbonitrilo (42,00 mg, 0,0002108 moles) y cloruro de hidrógeno (1,00 ml, 0,0326 moles). La mezcla se agitó a 100 grados durante 2 h. Tras completarse, el producto en bruto se destiló azeotrópicamente con tolueno 3X y se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapas 4. Diclorhidrato de cloruro de 1-(6-azetidín-1-ilpiridin-3-il)ciclopropanocarboxílico

A diclorhidrato del ácido 1-(6-azetidín-1-ilpiridin-3-il)ciclopropanocarboxílico (61,00 mg, 0,0002095 moles) se añadieron cloruro de tionilo (1,00 ml, 0,0137 moles) a 0 °C y la disolución resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 1 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se destiló azeotrópicamente con tolueno (3x) y a continuación se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapas 5. (1R)-1'-[1-(6-Azetidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

A una disolución de diclorhidrato de cloruro de 1-(6-azetidín-1-ilpiridin-3-il)ciclopropanocarbonilo (64,00 mg, 0,0002067 moles) y ácido (7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]hept-1-il)metanosulfónico - (1R)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona (1:1) (87,3 mg, 0,000207 moles) en cloruro de metileno (1,00 ml, 0,0156 moles) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,144 ml, 0,000827 moles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1-2 h. Tras completarse la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera sucesivamente, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por CL prep-EM dos veces para obtener el producto como una sal de TFA. CL-EM: m/z 391,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 639

(1R)-1'-{[1-[6-(2-Oxoazetidín-1-il)piridin-3-il]ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 257. CL-EM: m/z 404,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 640

[3-Fluoro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]carbamato de metilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 257. CL-EM: m/z 426,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 641

[3-Fluoro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]carbamato de metilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 257. CL-EM: m/z 425,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 642

(1R)-1'-{[1-[4-(2-Oxopirrolidin-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 257. CL-EM: m/z 418,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 643

(1R)-1'-{[1-{4-[4-(Ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]fenil]ciclobutil}carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 163. CL-EM: m/z 500,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 644

4-[4-(1-{[(1R)-3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperazin-1-carboxilato de etilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 163. CL-EM: m/z 491,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 645

1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-(1,1-dimetilpropil)pirrolidin-3-ol

Etapas 1. 3-(1,1-Dimetilprop-2-en-1-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de bencilo

A una suspensión de 3-oxopirrolidin-1-carboxilato de bencilo (4,50 g, 0,0205 moles) y 4-bromo-2-metil-2-butenol (4,75 ml, 0,0412 moles) en 25,0 ml de cloruro de amonio saturado y tetrahydrofurano (4,75 ml, 0,0586 moles) se añadió cinc (2,70 g, 0,0412 moles) a ta. Poco después de empezar a agitar, se liberaron gas y calor. Después de 45 min, la mezcla gris clara resultante se filtró a través de Celite. Las capas del filtrado se separaron y la fase acuosa del filtrado se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron y se

evaporaron a vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 0 al 40 % de EtOAc en hexano, dando el producto deseado. CL-EM (M+Na) 290,2.

Etapas 2. 3-(1,1-Dimetilpropil)pirrolidin-3-ol

Se disolvió 3-(1,1-dimetilprop-2-en-1-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de bencilo (56 mg, 0,00019 moles) en metanol y a esta disolución se añadió Pd/C (10 % seco, 10 mg). El recipiente de reacción se purgó con hidrógeno y se dejó con agitación durante 3 h con un globo de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se concentró a vacío proporcionando el producto deseado. CL-EM (M+H) = 158.

Etapas 3. 1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-3-(1,1-dimetilpropil)pirrolidin-3-ol

Se disolvió 3-(1,1-dimetilpropil)pirrolidin-3-ol (29,5 mg, 0,000188 moles) en DMF y a esta disolución se añadieron ácido 1-(4-clorofenil)ciclopropanocarboxílico (44,3 mg, 0,000225 moles), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (99,6 mg, 0,000225 moles) y N,N-diisopropiletilamina (49 µl, 0,00028 moles), y la disolución resultante se agitó a ta durante la noche. El producto se purificó por HPLC prep. CL-EM (M+H) = 336

Ejemplo 646

7-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-4,4-dimetil-1-oxa-7-azaspiro[4.4]nonano

Etapas 1. 3-Yodo-4,4-dimetil-1-oxa-7-azaspiro[4.4]nonano-7-carboxilato de terc-butilo

A una disolución de 3-(1,1-dimetilprop-2-en-1-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 0,00392 moles) en acetonitrilo anhidro (20,00 ml, 0,3829 moles) se añadieron bicarbonato sódico (0,658 g, 0,00783 moles) y yodo (2,98 g, 0,0117 moles). La mezcla resultante se protegió de la luz y se agitó a ta durante 24 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió cuidadosamente tiosulfato de sodio hasta que desapareció el color oscuro del yodo. Se separaron las capas de la mezcla de reacción y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron a vacío. El éter en bruto se purificó por CombiFlash, eluyendo con 0 al 30 % de EtOAc en hexano, proporcionando el éter de yodo como una mezcla de diaestereoisómeros. CL-EM (M+Na) 404,1.

Etapas 2. 4,4-Dimetil-1-oxa-7-azaspiro[4.4]nonano-7-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 3-yodo-4,4-dimetil-1-oxa-7-azaspiro[4.4]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo (0,47 g, 0,0012 moles), tris(trimetilsilil)silano (0,456 ml, 0,00148 moles) y 2,2'-azo-bis-isobutironitrilo (0,002 g, 0,00001 moles) en tolueno (10,00 ml, 0,09388 moles) se calentó a 90 °C durante la noche. Los volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se purificó por CombiFlash, eluyendo con 0 al 30 % de EtOAc en hexano, proporcionando el compuesto de THF. CL-EM (M+Na) 278,2.

Etapas 3. 7-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-4,4-dimetil-1-oxa-7-azaspiro[4.4]nonano

Se trató una mezcla de 2,3,3-trimetil-1-oxa-6-azaspiro[3,4]octano-6-carboxilato de *terc*-butilo (25,0 mg, 0,0000979 moles) y 4,4-dimetil-1-oxa-7-azaspiro[4.4]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo (25,0 mg, 0,0000979 moles) con 1 ml de TFA a ta durante 30 min. Los volátiles se eliminaron a vacío y la sal de TFA resultante se usó directamente en la siguiente etapa. A una mezcla de la sal de TFA anteriormente preparada en N,N-dimetilformamida (0,50 ml, 0,0064 moles) se añadieron ácido 1-(4-clorofenil)ciclopropanocarboxílico (38,5 mg, 0,000196 moles) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (104 mg, 0,000235 moles), seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,0853 ml, 0,000490 moles). La mezcla se agitó a ta durante 2 h y a continuación el producto se aisló y se purificó por RP-HPLC. CL-EM (M+H) 334,2.

Ejemplo 647

4-(4-{1-[[3-*terc*-Butil-3-hidroxipirrolidin-1-il]carbonil]ciclopropil}-3-fluorofenil)piperazin-1-carboxilato de metilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en las Etapas 1 y 3-6 del Ejemplo 628. CL-EM: m/z 448,1 (M+H)⁺ y 470,1 (M+Na)⁺.

Ejemplo 648

N,N-Dietil-5-[3-fluoro-4-(1-[[1R]-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)fenil]piridin-2-carboxamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 250. CL-EM: m/z 528,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 649

(1S)-1'-({1-[4-(2-Oxopirrolidin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 103.

Ejemplo 650

(1R)-1'-({1-[2-Fluoro-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 118. CL-EM: m/z 419,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 651

(1R)-1'-({1-[2-Fluoro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona.

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 118. CL-EM: m/z 419,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 652

(1R)-1'-({1-[2-Fluoro-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 118. CL-EM: m/z 419,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 653

(1R)-1'-({1-[2-Fluoro-4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del Ejemplo 118. CL-EM: m/z 419,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 654

N-Etil-5-[3-fluoro-4-(1-[[[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)fenil]piridin-2-carboxamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 250. CL-EM: m/z 500,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 655

5-[3-Fluoro-4-(1-[[[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)fenil]-N-isopropilpiridin-2-carboxamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 250. CL-EM: m/z 514,2 (M+H)⁺.

Ejemplo A**Ensayo enzimático de 11βHSD1**

Todos los ensayos se realizaron *in vitro* con lisados clarificados como fuente de actividad de 11βHSD1. Se recogieron transfectantes transitorios HEK-293 que expresan una versión marcada con epítopo de 11βHSD1 humana de longitud completa por centrifugación. Se resuspendieron aproximadamente 2 x 10⁷ células en 40 ml de tampón de lisis (Tris-HCl 25 mM, pH 7,5, NaCl 0,1 M, MgCl₂ 1 mM y sacarosa 250 mM) y se lisaron en un microfluidizador. Los lisados se clarificaron por centrifugación y los sobrenadantes se tomaron en alícuotas y se congelaron.

La inhibición de 11 β HSD1 por compuestos de prueba se evaluó *in vitro* por un ensayo de proximidad de centelleo (SPA): Compuestos de prueba secos se disolvieron en 5 mM en DMSO. Éstos se diluyeron en DMSO a concentraciones adecuadas para el ensayo de SPA. Se aplicaron en puntos 0,8 μ l de diluciones sucesivas dobles de compuestos sobre placas de 384 pocillos en DMSO tal que se cubrieran 3 logaritmos de la concentración de compuesto. Se añadieron 20 μ l de lisado clarificado a cada pocillo. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de 20 μ l de mezcla de sustrato-cofactor en tampón de ensayo (Tris-HCl 25 mM, pH 7,5, NaCl 0,1 M, MgCl₂ 1 mM) a concentraciones finales de NADPH 400 μ M, ³H-cortisona 25 nM y 0,007 % de Triton X-100. Las placas se incubaron a 37 °C durante una hora. Las reacciones se inactivaron mediante la adición de 40 μ l de perlas de SPA recubiertas con anti-ratón que se habían incubado previamente con carbenoxolona 10 μ M y un anticuerpo monoclonal específico de cortisol. Las placas extinguidas se incubaron durante un mínimo de 30 minutos a TA antes de la lectura en un contador de centelleo Topcount. Los controles sin lisado, lisado inhibido y sin mAb se ejecutaron rutinariamente. Se reduce aproximadamente el 30 % de cortisona de entrada por 11 β HSD1 en la reacción sin inhibir bajo estas condiciones.

Se consideraron activos los compuestos de prueba que tienen un valor de Cl₅₀ inferior a aproximadamente 20 μ M según este ensayo.

Ejemplo B

Ensayos basados en células para la actividad de HSD

Se aislaron células mononucleares de sangre periférica (CMSP) de voluntarios humanos normales por centrifugación de densidad Ficoll. Las células se sembraron a 4x10⁵ células/pocillo en 200 μ l de medio AIM V (Gibco-BRL) en placas de 96 pocillos. Las células se estimularon durante la noche con 50 ng/ml de IL-4 humana recombinante (R&D Systems). A la mañana siguiente se añadió cortisona 200 nM (Sigma) en presencia o ausencia de diversas concentraciones de compuesto. Las células se incubaron durante 48 horas y a continuación se recogieron los sobrenadantes. La conversión de cortisona a cortisol se determinó por un ELISA comercialmente disponible (Assay Design).

Se consideraron activos los compuestos de prueba que tienen un valor de Cl₅₀ inferior a aproximadamente 20 μ M según este ensayo.

Ejemplo C

Ensayo celular para evaluar el antagonismo de MR

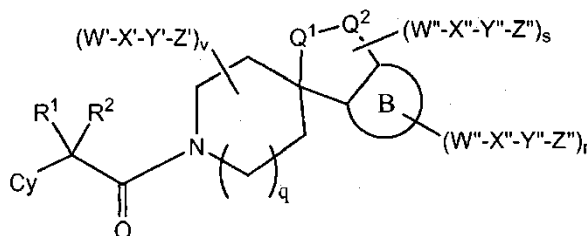
Se realizaron ensayos para el antagonismo de MR esencialmente como se ha descrito (Jausons-Loffreda et al. J Biolumin and Chemilumin, 1994, 9: 217-221). Brevemente, se co-transfectaron células HEK293/MSR (Invitrogen Corp.) con tres plásmidos: 1) uno diseñado para expresar una proteína de fusión del dominio de unión a ADN de GAL4 y el dominio de unión al ligando del receptor mineralocorticoide, 2) uno que contiene la secuencia de activación en la dirección 5' de GAL4 dispuesta en la dirección 5' de un gen indicador de luciferasa de luciérnaga (pFR-LUC, Stratagene, Inc.), y 3) uno que contiene el gen indicador de luciferasa de Renilla clonado en la dirección 3' de un promotor de timidina cinasa (Promega). Las transfecciones se realizaron usando el reactivo FuGENE6 (Roche). Las células transfectadas estuvieron listas para su uso en ensayos posteriores 24 horas después de la transfección.

Con el fin de evaluar una capacidad del compuesto para antagonizar el MR, los compuestos de prueba se diluyeron en medio de cultivo celular (E-MEM, 10 % de FBS tratado con carbón, L-glutamina 2 mM) complementado con aldosterona 1 nM y se aplicaron a las células transfectadas durante 16-18 horas. Después de la incubación de las células con el compuesto de prueba y aldosterona, la actividad de la luciferasa de luciérnaga (indicativa del agonismo de MR por aldosterona) y la luciferasa de Renilla (control de normalización) se determinaron usando el sistema de ensayo de luciferasa Dual-Glo (Promega). El antagonismo del receptor mineralocorticoide se determinó monitorizando la capacidad de un compuesto de prueba para atenuar la actividad de luciferasa de luciérnaga inducida por la aldosterona.

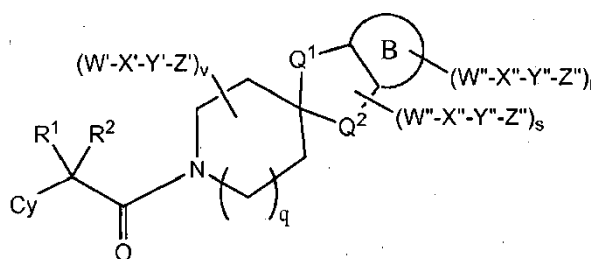
Se consideraron activos los compuestos que tienen una Cl₅₀ de 100 μ M o menos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene Fórmula Va o Vb:



Va



Vb

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

el anillo B es un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros condensado;

Q^1 es O, S, NH, CH_2 , CO, CS, SO, SO_2 , OCH_2 , SCH_2 , $NHCH_2$, CH_2CH_2 , $CH=CH$, $COCH_2$, CONH, COO, $SOCH_2$, SONH, SO_2CH_2 o SO_2NH ;

Q^2 es O, S, NH, CH_2 , CO, CS, SO, SO_2 , OCH_2 , SCH_2 , $NHCH_2$, CH_2CH_2 , $CH=CH$, $COCH_2$, CONH, COO, $SOCH_2$, SONH, SO_2CH_2 o SO_2NH ;

Cy es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 -W-X-Y-Z;

R^1 y R^2 , junto con el átomo de C al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^5 ;

R^5 es halógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-4} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ o $S(O)_2NR^cR^d$;

W, W' y W'' están cada uno, independientemente, ausentes, son alquilenilo C_{1-6} , alquenilenilo C_{2-6} , alquinilenilo C_{2-6} , O, S, NR^e , CO, CS, COO, $CONR^e$, $OCNR^e$, SO, SO_2 , $SONR^e$ o NR^eCONR^f ; en los que dicho alquilenilo C_{1-6} , alquenilenilo C_{2-6} , alquinilenilo C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 halógenos, OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , amino, alquil C_{1-4} -amino o dialquil C_{2-8} -amino;

X, X' y X'' están cada uno, independientemente, ausentes, son alquilenilo C_{1-8} , alquenilenilo C_{2-8} , alquinilenilo C_{2-8} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquenilo, cicloalquilalquenilo, heteroarilalquenilo, heterocicloalquilalquenilo, arilalquinilo, cicloalquilalquinilo, heteroarilalquinilo, heterocicloalquilalquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, CN, NO_2 , OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , amino, alquil C_{1-4} -amino o dialquil C_{2-8} -amino;

Y, Y' y Y'' están cada uno, independientemente, ausentes, son alquilenilo C_{1-6} , alquenilenilo C_{2-6} , alquinilenilo C_{2-6} , O, S, NR^e , CO, CS, COO, $CONR^e$, $OCNR^e$, SO, SO_2 , $SONR^e$ o NR^eCONR^f ; en los que dicho alquilenilo C_{1-6} , alquenilenilo C_{2-6} , alquinilenilo C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 halógenos, OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , amino, alquil C_{1-4} -amino o dialquil C_{2-8} -amino;

Z, Z' y Z'' son cada uno, independientemente, H, halógeno, oxo, sulfido, CN, NO_2 , OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , amino, alquil C_{1-4} -amino o dialquil C_{2-8} -amino, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en los que dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-4} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ o $S(O)_2NR^cR^d$;

en la que dos -W-X-Y-Z unidos al mismo átomo forman opcionalmente un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-20 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 -W'''-X'''-Y'''-Z''';

en la que -W-X-Y-Z es distinto de H;

en la que -W'-X'-Y'-Z' es distinto de H;

en la que -W''-X''-Y''-Z'' es distinto de H;

R^a es H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;

R^b es H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;

R^c y R^d son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, arilalquilo o cicloalquilalquilo;

o R^c y R^d, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

R^e y R^f son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, arilalquilo o cicloalquilalquilo;

o R^e y R^f, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

q es 0 o 1;

v es 0, 1 o 2;

r es 0, 1 o 2;

s es 0, 1 o 2; y

la suma de r y s es 0, 1 o 2; y en la que

“alquenilo” se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono;

“alquinilo” se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono;

“cicloalquilo” se refiere a hidrocarburos cíclicos no aromáticos que incluyen grupos alquilo, alquenilo y alquinilo ciclados; y

“heterocicloalquilo” se refiere a heterociclos no aromáticos que incluyen grupos alquilo, alquenilo y alquinilo ciclados en los que uno o más de los átomos que forman anillo de carbono está sustituido con un heteroátomo tal como un átomo de O, N o S.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Cy es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 -W-X-Y-Z.

3. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Cy es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 -W-X-Y-Z.

4. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Cy es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ o haloalcoxi C₁₋₄.

5. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Cy es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ o haloalcoxi C₁₋₄.

6. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ y R², junto con el átomo de C al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros.

7. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ y R², junto con el átomo de C al que están unidos, forman un grupo ciclopropilo.

8. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que -W-X-Y-Z es halógeno, ciano, cianoalquilo C₁₋₄, nitro, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, haloalquilo C₁₋₈, alquiltio C₁₋₄, haloalquiltio C₁₋₄, alcoxi C₁₋₈, alqueniloxi C₂₋₈, haloalcoxi C₁₋₄, OH, (alcoxi C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄, amino, alquil C₁₋₄-amino, dialquil C₂₋₈-amino, OC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, NR^cS(O)₂R^d, C(O)OR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aNR^bR^d, S(O)₂R^d, SR^d, C(O)NR^cR^d, C(S)NR^cR^d, ariloxi, heteroariloxi, cicloalquiloxi, cicloalqueniloxi, heterocicloalquiloxi, arilalquiloxi, heteroarilalquiloxi, cicloalquilalquiloxi, heterocicloalquilalquiloxi, heteroarilalquilalquiloxi, ariloxialquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo;

en el que cada uno de dicho alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, haloalquilo C₁₋₈, alquiltio C₁₋₄, haloalquiltio C₁₋₄, alcoxi C₁₋₈, ariloxi, heteroariloxi, arilalquiloxi, heteroarilalquiloxi, heteroariloxialquilo, ariloxi, heteroariloxi, cicloalquiloxi, cicloalqueniloxi, heterocicloalquiloxi, arilalquiloxi, heteroarilalquiloxi, cicloalquilalquiloxi, heterocicloalquilalquiloxi, heteroariloxialquilo, ariloxialquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquinilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos, ciano, nitro, hidroxil-(alquilo C₁₋₆), aminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, OH, OR^a, (alcoxi C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄, amino, alquil C₁₋₄-amino, dialquil C₂₋₈-amino, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, C(O)R^a, (cicloalquilalquil)-C(O)-, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, NR^cS(O)₂R^d, C(S)NR^cR^d, S(O)₂R^d, SR^d, (alquil C₁₋₄)sulfonilo, arilsulfonilo, arilo opcionalmente sustituido con halógeno, heteroarilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo.

9. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que -W-X-Y-Z es halógeno, ciano, cianoalquilo C₁₋₄, nitro, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, haloalquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₁₀, haloalcoxi C₁₋₄, OH,

alcoxi C₁₋₈-alquilo, amino, alquil C₁₋₄-amino, dialquil C₂₋₈-amino, OC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, ariloxi, heteroariloxi, arilalquiloxi, heteroarilalquiloxi, heteroariloxialquilo, ariloxialquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo;

en el que cada uno de dicho alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, haloalquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, ariloxi, heteroariloxi, arilalquiloxi, heteroarilalquiloxi, heteroariloxialquilo, ariloxialquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquinilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos, ciano, nitro, hidroxil-(alquilo C₁₋₆), aminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, OH, alcoxi C₁₋₈-alquilo, amino, alquil C₁₋₄-amino, dialquil C₂₋₈-amino, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, NR^cC(O)R^d, NR^cS(O)₂R^d, (alquil C₁₋₄)sulfonilo, arilsulfonilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo.

10. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que -W-X-Y-Z es halógeno, ciano, cianoalquilo C₁₋₄, nitro, nitroalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, OH, (alcoxi C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄, amino, alquil C₁₋₄-amino, dialquil C₂₋₈-amino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo.

11. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que -W-X-Y-Z es halógeno, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄.

12. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

-W'-X'-Y'-Z' es halógeno, OH, ciano, CHO, COOH, C(O)O-(alquilo C₁₋₄), C(O)-(alquilo C₁₋₄), SO₂-(alquilo C₁₋₄), alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o -L-R⁷, en el que dicho alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, OH, COOH o C(O)O-(alquilo C₁₋₄); y

L está ausente, es O, CH₂, NHSO₂ o N[C(O)-(alquilo C₁₋₄)]; y

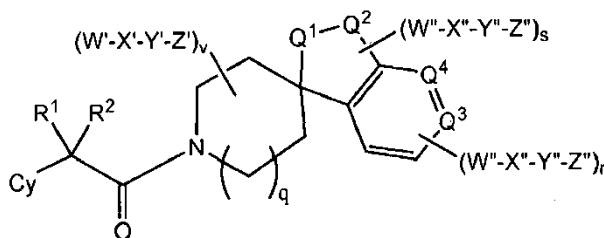
R⁷ es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos, OH, ciano, CHO, COOH, C(O)O-(alquilo C₁₋₄), C(O)-(alquilo C₁₋₄), SO₂-(alquilo C₁₋₄), SO₂-NH(alquilo C₁₋₄), alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, arilo, heteroarilo o ariloxi.

13. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que -W'-X'-Y'-Z' es halo; alquilo C₁₋₄; haloalquilo C₁₋₄; OH; alcoxi C₁₋₄; haloalcoxi C₁₋₄; hidroxialquilo; alcoxialquilo; arilo; heteroarilo; arilo sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, arilo, heteroarilo o ariloxi; o heteroarilo sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, arilo o heteroarilo.

14. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dos -W'-X'-Y'-Z' están unidos al mismo átomo y forman opcionalmente un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-20 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 -W''-X''-Y''-Z''.

15. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que -W''-X''-Y''-Z'' es halógeno, ciano, cianoalquilo C₁₋₄, nitro, nitroalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, OH, (alcoxi C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄, amino, alquil C₁₋₄-amino, dialquil C₂₋₈-amino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo.

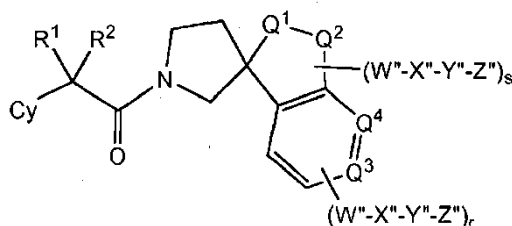
16. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la fórmula VI:



VI

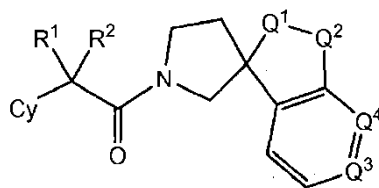
en la que Q³ y Q⁴ son cada uno, independientemente, CH o N.

17. Un compuesto de la reivindicación 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la fórmula VII:



VII.

18. Un compuesto de la reivindicación 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la fórmula VIII:



VIII.

19. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:

- 1'-[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidina];
- 1'-[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-1-metilespiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona;
- 1'-[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]espiro[indol-3,4'-piperidin]-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo;
- 1'-[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-2,3-dihidro-1H-espiro[isoquinolina-4,4'-piperidina];
- 1'-[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil]-1H-espiro[isoquinolina-4,4'-piperidin]-2(3H)-carboxilato de *tert*-butilo;
- 1'-[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidina];
- 1'-[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]espiro[cromeno-2,4'-piperidina];
- 1'-[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina];
- 1'-[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona;
- 1'-[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]espiro[1,2-bencisotiazol-3,3'-pirrolidin]-1,1-dióxido;
- 1'-[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 1'-[1-[4-(Piridin-2-iloxi)fenil]ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 1'-[1-(4-Clorofenil)ciclobutil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 1'-[1-(4-Metilfenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 1'-[1-(4-Metoxifenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 1'-[1-(2,4-Diclorofenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 1'-[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidina];
- 1'-[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona;
- 1'-[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 1'-[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-1H-espiro[furo[3,4-c]piridin-3,3'-pirrolidin]-1-ona;
- 1'-[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona;
- 1'-[1-[4-(1H-Pirazol-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 1'-[1-[4-(Difluorometoxi)fenil]ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 1'-[1-(6-Fenilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 1'-[1-(6-Fenilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 1'-[1-(4-Pirrolidin-1-ilfenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 1'-[1-(4-Pirrolidin-1-ilfenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona; y
- 1'-[1-(6-Pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:

- 1'-[1-(6-Pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 1'-[1-[4-(2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 1'-[1-[4-(2-Oxopirrolidin-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 1'-[1-[4-(2-Feniletoksi)fenil]ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 1'-[1-[4-[(1-Metilciclopropil)metoxi]fenil]ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 1'-[1-[4-[(2-Fluorobencil)oxi]fenil]ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

- 1'-([1-[4-(Quinolin-2-ilmetoxi)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-[(3-Fluorobencil)oxi]fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(1,3-Benzotiazol-2-ilmetoxi)fenil]ciclopropil]-carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-[(3,5-Bis(trifluorometil)bencil]oxi]fenil]-ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-[2-(4-Fluorofenil)etoxi]fenil]ciclopropil]-carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 4-[(4-[1-[(3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil]fenoxi)metil]benzonitrilo;
 1'-([1-[4-Fenoxifenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(Piridin-4-ilmetoxi)fenil]ciclopropil]-carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(Piridin-2-ilmetoxi)fenil]ciclopropil]-carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(Piridin-4-ilfenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(Ciclopropilfenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(2-Fluoro-4-piridin-2-ilfenil]ciclopropil]-carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-[(E)-2-(4-Metilfenil)vinil]fenil]-ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(2-Piridin-2-iletoxi)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(2-Piridin-2-iletoxi)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-[(E)-2-Piridin-4-ilvinil]fenil]ciclopropil]-carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4'-(Metilsulfonil)bifenil-4-il]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(3-Metil-1H-pirazol-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-[3-(Trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(4-Metil-1H-pirazol-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(2H-Indazol-2-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(1H-Bencimidazol-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(2-Metil-1H-imidazol-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(1H-1,2,4-Triazol-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(1-Hidroxiciclopentil]fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(Ciclopentilfenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(1-Hidroxiciclopentil]fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(1-Hidroxiciclobutil]fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(1-Hidroxiciclobutil]fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(Tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(Ciclobutilfenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(4-Hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(4-Hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(2-Metil-1,3-tiazol-4-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(2-Etil-1,3-tiazol-4-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(2-Metil-1,3-tiazol-4-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(1,3-Tiazol-4-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([trans-1-(4-Clorofenil)-3-hidroxiciclobutil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([cis-1-(4-Clorofenil)-3-fluorociclobutil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([cis-1-(4-Clorofenil)-3-fluorociclobutil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidina];
 1'-([cis-1-(4-Clorofenil)-3-fluorociclobutil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([cis-1-(4-Clorofenil)-3-fluorociclobutil]carbonil)-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona;
 1'-([1-(4-Clorofenil)ciclobutil]carbonil)-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona;
 1'-([1-[4-(1H-Indazol-1-il)fenil]ciclobutil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-[3-(Trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]ciclobutil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(1H-Bencimidazol-1-il)fenil]ciclobutil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]ciclobutil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(Piridin-4-ilciclobutil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'([1-(4-Piridin-4-ilfenil]ciclobutil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 N,N-Dimetil-4-[5-(1-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil]piridin-2-il]piperazin-1-carboxamida;
 1'-([1-[6-[4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il]piridin-3-il]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[6-[4-(2-Fluorofenil)piperazin-1-il]piridin-3-il]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[6-(3,3-Difluoropirrolidin-1-il]piridin-3-il]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[6-[3-Hidroxipirrolidin-1-il]piridin-3-il]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

N-{1-[5-(1-{[3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]pirrolidin-3-il}acetamida;
 1'-{1-[6-(1,3-Dihidro-2H-isoindol-2-il)piridin-3-il]ciclo-propil}carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 5 1'-{1-[6-(3,4-Dihidro-isoquinolin-2(1H)-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{1-[6-(Morfolin-4-ilpiridin-3-il)ciclopropil}carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{1-[6-(4-Hidroxipipendin-1-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 N-{4-[5-(1-{[3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]fenilacetamida;
 10 1'-{1-[6-(2-Fluorofenil)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{1-[6-(1-Benzotien-3-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{1-(2,3'-Bipiridin-5-il)ciclopropil}carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{1-[6-(1-Metil-1H-indol-5-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{1-[6-(3-Tienil)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 15 1'-{1-[6-(3-Trifluorometil)fenil]piridin-3-il]ciclopropil}carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{1-[6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{1-[6-(Cloropiridin-3-il)ciclopropil}carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{1-[6-(Benciloxi)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 20 1'-{1-[6-(1-Quinolin-3-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{1-[6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{1-[6-(Benciloxi)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{1-[6-(Cloropiridin-3-il)ciclopropil}carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{1-[6-(3,4-Dihidroisoquinolin-2(1H)-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-
 25 pirrolidin]-3-ona;
 1'-{1-[6-(1,3-Dihidro-2H-isoindol-2-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{1-[6-(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 30 4-(5-{1-[3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de isobutilo;
 2-[4-(5-{1-[3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il)piperazin-1-il]benzonitrilo;
 1'-{1-[6-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il]piridin-3-il]ciclopropil}carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 35 1'-{1-[6-(3-Trifluorometil)fenil]piridin-3-il]ciclopropil}carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{1-[6-(3-Trifluorometoxi)fenil]piridin-3-il]ciclopropil}carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 4-(5-{1-[3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il)benzonitrilo;
 1'-{1-[6-(3-Cloro-4-fluorofenil)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 40 1'-{1-[6-(4-Metoximetil)fenil]piridin-3-il]ciclopropil}carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 N-[3-(5-{1-[3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]fenil}acetamida; y
 4-(5-{1-[3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il)benzamida, o
 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:

1'-{1-[6-(4-(Metilsulfonil)fenil]piridin-3-il]ciclopropil}carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{1-[6-(1-Metil-1H-indol-5-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 50 1'-{1-[6-(1-Benzotien-5-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{1-[6-(Quinolin-3-ilpiridin-3-il]ciclopropil}carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{1-[6-(3-Tienil)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{1-[4-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 55 1'-{1-[4-(3-Metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 4-1-[3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil]benzonitrilo;
 4-1-[3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil]bencenocarbotioamida;
 1'-{1-[4-(1-(Metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]fenil]ciclopropil}carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-
 60 pirrolidin]-3-ona;
 1'-{1-[4-(E)-2-Piridin-4-ilvinil]fenil]ciclopropil}carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{1-[4-(Ciclopentil(fluoro)metil]fenil]ciclopropil}carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{1-[4-(Tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil]ciclopropil}carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 (4-{1-[3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil}fenoxi)acetato de *terc*-butilo;
 65 (4-{1-[3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil}fenoxi)acetanitrilo;
 1'-{1-[4-(5-Metilisoxazol-3-il)metoxi]fenil]ciclopropil}carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

- 1'-([1-[4-(Ciclopentilmetoxi)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(Quinolin-3-ilmetoxi)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(Quinolin-4-ilmetoxi)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(Quinolin-6-ilmetoxi)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 5 1'-([1-[4-(Piridin-3-ilmetoxi)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 6-(Trifluorometil)-1'-([1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(Trifluorometoxi)fenil]ciclopropil]carbonil)-6-(trifluorometil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 10 1'-([1-(2,4-Difluorofenil)ciclopropil]carbonil)-6-(trifluorometil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(1,3-Benzotiazol-2-il)ciclopropil]carbonil)-6-(trifluorometil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil)-6-(trifluorometil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 4-Fluoro-1'-([1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil)-4-fluoro-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil)-4-fluoro-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 15 7-Fluoro-1'-([1-[4-(trifluorometil)tio]fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(4-Bromofenil)ciclopropil]carbonil)-7-fluoro-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(1,3-Benzotiazol-2-il)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(1,3-Benzotiazol-2-il)ciclopropil]carbonil)-6-cloro-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 6-Cloro-1'-([1-[4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 20 6-Cloro-1'-([1-(2-fluorofenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 4-(1-[[3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)benzonitrilo;
 1'-([1-(4-Bromofenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(Pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 25 4-(1-[[3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)benzohidrazida;
 N-Metil-4-(1-[[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)benzamidida;
 4-(1-[[3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)bencenocarbotoamida;
 1'-([1-[4-[2-(Trifluorometil)-1H-imidazol-4-il]fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 30 1'-([1-[4-(1-Metil-1H-pirazol-3-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 N-Ciclopropil-4'-(1-[[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)bifenil-4-carboxamida;
 1'-([1-[4-[5-(Trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 35 1'-([1-[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(2-Amino-1,3-oxazol-4-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(Pirimidin-5-ilfenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(6-Fluoropiridin-3-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(6-Pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 40 N-Ciclopropil-5-[4-(1-[[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)fenil]piridin-2-carboxamida;
 N-Metil-5-[4-(1-[[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)fenil]piridin-2-carboxamida;
 1'-([1-[4-(Metilsulfonil)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 45 1'-([1-[4-(Trifluorometil)tio]fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(4-Cloro-2-fluorofenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(2-Oxopiridin-1(2H)-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 4-[4-(1-[[3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)fenil]piperazin-1-carboxilato de metilo;
 50 1'-([1-[4-(4-(Metilsulfonil)-2-oxopiperazin-1-il]fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 7-Fluoro-1'-([1-[4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 N-[4-(1-[[3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)fenil]ciclopropanocarboxamida;
 55 N-[4-(1-[[3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)fenil]bencenosulfonamida;
 Alil[4-(1-[[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil)fenil]carbamato de metilo;
 1'-([1-[4-(1H-1,2,4-Triazol-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(Quinolin-6-ilciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 60 1'-([1-(Piridin-4-ilciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(Quinolin-4-ilciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(Quinolin-2-ilciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(Piridin-2-ilciclopropil]carboxil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(1,3-Benzotiazol-2-il)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 65 1'-([1-(4-Metilfenil]ciclopropil]carbonil]espiro[pirido[3,4-d][1,3]oxazin-4,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona;
 1'-([1-[4-(Pirrolidin-1-ilmetil)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

- 6-Cloro-1'-([1-(4-(Trifluorometil)fenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 6-Cloro-1'-([1-(4-metilfenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(4-(3-Tienil)fenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(2-Naftil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 5 1'-([1-(4-(Piridin-4-ilmetoxi)fenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil)espiro[isocromeno-3,3'-pirrolidin]-1(4H)-ona;
 1'-([1-(2-Fluoro-4-piridin-4-ilfenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 5-Metoxi-1'-([1-(4-metilfenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(4-Metilfenil)ciclopropil]carbonil)-3-oxo-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-5-carbonitrilo;
 10 1'-([1-(3'-(Hidroximetil)bifenil-4-il)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(2'-(Metilitio)bifenil-4-il)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(1,3-Benzotiazol-2-il)ciclopropil]carbonil)-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona;
 1'-([1-(2-Naftil)ciclopropil]carbonil)-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona;
 1'-([1-(4-(Difluorometoxi)fenil)ciclopropil]carbonil)-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona;
 15 1'-([1-(4-{4-(Trifluorometoxi)encil}oxi)fenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 y
 1'-([1-(4-[1-(4-Bromofenil)etoxi]fenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona, o una
 sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 22. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:
- 1'-([1-(4-Piridin-3-ilfenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 [4-(4-{1-[(3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil}fenil)-1,3-tiazol-2-
 il]acetónitrilo;
 25 1'-([1-(4-(2-Piridin-3-il-1,3-tiazol-4-il)fenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(4-(1-Propionil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-
 pirrolidin]-3-ona;
 4-[4-(1-{[3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil}fenil)-3,6-dihidropiridin-
 1(2H)-carboxilato de etilo;
 30 4-[(E)-2-(4-{1-[(3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-
 il]carbonil)ciclopropil}fenil)vinil]benzonitrilo;
 1'-([1-(2-Fluoro-4-piridin-4-ilfenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(2-Fluoro-4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-
 pirrolidin]-3-ona;
 35 1'-([1-(4-(2H-Indazol-2-il)fenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(4-(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)fenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(2-Fluoro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(4-(2-Oxopirrolidin-1-il)fenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(4-(2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 40 1'-([1-(4-[4-Isopropil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-
 3-ona;
 1'-([1-(4-(2-Oxoimidazolidin-1-il)fenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(4-(2-Oxoimidazolidin-1-il)fenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(4-[4-Isopropil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-
 45 3-ona;
 1'-([1-(2-Fluoro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(2-Fluoro-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-
 ona;
 3-Oxo-4-[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil}fenil]piperazin-1-
 50 carboxilato de metilo;
 1'-([1-(6-[4-(Ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]piridin-3-il)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-
 pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(6-[4-(Piridin-4-iloxi)piperidin-1-il]piridin-3-il)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-
 ona;
 55 1'-([1-(6-[3-(Piridin-4-iloxi)pirrolidin-1-il]piridin-3-il)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-
 ona;
 1'-([1-(4-(6-Metoxipiridin-3-il)fenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 [4-(1-{[3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil}bifenil-3-il]acetónitrilo;
 1'-([1-(4-(6-Aminopiridin-3-il)fenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 60 1'-([1-(4-(6-Hidroxipiridin-3-il)fenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(4-(5-Metilpiridin-2-il)fenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(4-{[Piridin-2-iloxi]metil}fenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(4-{[Piridin-3-iloxi]metil}fenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(4-{[Piridin-4-iloxi]metil}fenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 65 3-(1-{[3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil}benzonitrilo;
 1'-([1-Bifenil-3-ilciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[1-(1-Naftil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-[1-(1-Quinolin-6-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-[1-{4-[(5-Metilisoxazol-3-il)metoxi]fenil}ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-[1-{4-(2-Piridin-3-il-1,3-tiazol-4-il)fenil}ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 5 1'-[1-{4-[5-(Trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-[1-(4-*terc*-Butil-1,3-tiazol-2-il)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-[1-{4-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-2-il}ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1',1'-[1,4-Fenilenebis(ciclopropano-1,1-diilcarbonil)]bis(3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona);
 10 4-Hidroxi-1'-[1-(1-quinolin-4-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 4-Metoxi-1'-[1-(1-quinolin-4-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-[1-(1-Piridin-3-ilciclobutil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-[1-(4-Clorofenil)ciclobutil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona;
 15 1'-[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]espiro[pirido[3,4-d][1,3]oxazin-4,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona;
 1'-[1-(2,4-Diclorofenil)ciclopropil]carbonil]espiro[pirido[3,4-d][1,3]oxazin-4,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona;
 1'-[1-(4-Bromofenil)ciclopropil]carbonil]espiro[pirido[3,4-d][1,3]oxazin-4,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona;
 1'-[1-(4-Metoxifenil)ciclopropil]carbonil]espiro[pirido[3,4-d][1,3]oxazin-4,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona;
 1'-[1-(4-Fenoxifenil)ciclopropil]carbonil]espiro[pirido[3,4-d][1,3]oxazin-4,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona;
 20 1'-[1-{4-[(Trifluorometil)tio]fenil}ciclopropil]carbonil]espiro[pirido[3,4-d][1,3]oxazin-4,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona;
 1'-[1-(3-Bromofenil)ciclopropil]carbonil]espiro[pirido[3,4-d][1,3]oxazin-4,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona;
 1'-[1-(3-Metoxifenil)ciclopropil]carbonil]espiro[pirido[3,4-d][1,3]oxazin-4,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona;
 1'-[1-(6-Cloropiridin-3-il)ciclopropil]carbonil]-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona;
 1'-[1-(4-Metilfenil)ciclopropil]carbonil]-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona; y
 25 1'-[1-{4-(Trifluorometil)fenil}ciclopropil]carbonil]-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:

1'-[1-(4-Metoxifenil)ciclopropil]carbonil]-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona;
 1'-[1-{4-(Trifluorometoxi)fenil}ciclopropil]carbonil]-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona;
 1'-[1-(4-Fluorofenil)ciclopropil]carbonil]-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona;
 1'-[1-(2-Cloro-4-fluorofenil)ciclopropil]carbonil]-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona;
 1'-[1-(2,4-Difluorofenil)ciclopropil]carbonil]-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona;
 35 1'-[1-(3-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona;
 1'-[1-(3,4-Diclorofenil)ciclopropil]carbonil]-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona;
 1'-[1-(2,3-Difluorofenil)ciclopropil]carbonil]-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona;
 1'-[1-(2,4-Diclorofenil)ciclopropil]carbonil]-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona;
 40 4-[5-(1-{[3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]piperazin-1-carboxilato de etilo;
 1'-[1-{6-[4-(etilsulfonil)piperazin-1-il]piridin-3-il}ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-[1-{6-(4-Metilpiperazin-1-il)piridin-3-il}ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-[1-{6-(4-Fenilpiperazin-1-il)piridin-3-il}ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 45 1'-[1-{6-[4-(3-Metilbutanoil)piperazin-1-il]piridin-3-il}ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-[1-{6-[4-(Ciclopropilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-il}ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-[1-{6-(2,5-Dihidro-1H-pirrol-1-il)piridin-3-il}ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 50 1'-[1-(6-Piperidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-[1-{4-(4-Metil-2-oxopiperazin-1-il)fenil}ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-[1-{4-(4-Acetil-2-oxo-piperazin-1-il)fenil}ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 4-[4-(1-{[3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 55 1'-[1-{4-(4-Isobutirilpiperazin-1-il)fenil}ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-[1-{4-[4-(Ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]fenil}ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-[1-{4-[4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il]fenil}Ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-[1-{4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil}ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 60 N-Metil-N-[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]ciclopropanocarboxamida;
 N-[4-(1-{[3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]acetamida;
 1'-[1-{4-(2-Oxopirrolidin-1-il)fenil}ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-[1-{4-(2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil}ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 65 1'-[1-{4-(1H-Pirazol-1-il)fenil}ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-[1-{4-(2-Oxopiperidin-1-il)fenil}ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

- 1-Metil-3-[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]imidazolidin-2,4-diona;
- 1'-[1-(4-Morfolin-4-ilfenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 1'-[1-(4-Piridin-3-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 5 N-Metil-4-[5-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]benzamida;
- N,N-Dimetil-4-[5-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]benzamida;
- 1'-[1-(6-[4-(Metilsulfonil)fenil]piridin-3-il)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 10 1'-[1-(4-Metoxifenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 1'-[1-(4-(Piridin-2-iloxi)fenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 1'-[1-(4-(Piridin-3-ilmetoxi)fenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 1'-[1-(4-(Isoquinolin-1-ilmetoxi)fenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 1'-[1-(4-Vinilfenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 15 4-[4-(1-{[3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de metilo;
- 4-[4-(1-{[3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de etilo;
- 1'-[1-(4-(1-Acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 20 1'-[1-(4-[1-(3-Metilbutanoil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]fenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 5-Hidroxi-1'-[1-(4-metilfenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 1'-[1-(4-Metilfenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-5-ol;
- 25 1'-[1-(4-(Pirrolidin-1-ilmetil)fenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 1'-[1-(6-Pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 1'-[1-(6-(4-Fenilpiperazin-1-il)piridin-3-il)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 4-[5-(1-{[3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]piperazin-1-carboxilato de metilo;
- 30 4-(5-[1-(3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil)piridin-2-il]piperazin-1-carboxilato de metilo;
- 4-(5-[1-(3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil)piridin-2-il]piperazin-1-carboxilato de isopropilo;
- 1'-[1-(6-(4-Clorofenil)piridin-3-il)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 35 1'-[1-(6-(4-Fluorofenil)piridin-3-il)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 1'-[1-(6-(4-Fluoro-2-metilfenil)piridin-3-il)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 1'-[1-(Quinolin-4-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 4-Cloro-1'-[1-(quinolin-4-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 4-Hidroxi-1'-[1-(quinolin-4-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 40 4-Metoxi-1'-[1-(quinolin-4-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 1'-[1-(4-[4-(4-Fluorobencil)oxi]fenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 1'-[1-(4-[4-(Trifluorometil)bencil]oxi]fenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 1'-[1-(4-[2-Cloro-4-fluorobencil]oxi]fenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 1'-[1-(4-[4-(4-Bromo-2-fluorobencil)oxi]fenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 45 3-Fluoro-4-[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenoxi]metil]benzonitrilo;
- 1'-[1-(4-[1-(2-Fluorofenil)etoxi]fenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 4-[1-(4-[1-(3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclo-propil]fenoxi]etil]benzonitrilo;
- 1'-[1-(4-(Quinolin-2-ilmetoxi)fenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 50 1'-[1-(4-Metoxifenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 6-Cloro-1'-[1-(4-metoxifenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 1'-[1-(4-Metoxifenil)ciclopropil]carbonil]-6-(trifluorometil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 1'-[1-(4-(Ciclopentiloxi)fenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 1'-[1-(4-(Aliloxi)fenil)ciclo-propil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 55 1'-[1-(4-(2-Metoxietoxi)fenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 1'-[1-(4-(Ciclopropilmetoxi)fenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 1'-[1-(4-Metilfenil)ciclopropil]carbonil]-6-(trifluorometil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 1'-[1-(4-Metilfenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 1'-[1-(4-(Trifluorometil)fenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 60 1'-[1-(4-Vinilfenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 1'-[1-(4-[4-(E)-2-Piridin-2-ilvinil]fenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 1'-[1-(4-(1-Isobutiril-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 1'-[1-(4-(1-Acetilpiperidin-4-il)fenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 65 4-(4-[1-(3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil]fenil)piperidin-1-carboxilato de etilo;

1'-([1-[4-(1-Isobutirilpiperidin-4-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(1-Propionilpiperidin-4-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(1-(3-Metilbutanoil)piperidin-4-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(2-Isopropil-1,3-tiazol-4-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(2-(Dimetilamino)-1,3-tiazol-4-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 3-Fluoro-4-([1-(3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclo-propil]benzonitrilo;
 1'-([1-[2-Fluoro-4-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona; y
 1'-([1-[4-[5-(Trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil]ciclo-propil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

24. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:

1'-([1-[4-(3-Metilisoxazol-4-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(2-Piridin-2-ilet)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[2-Fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[2-Fluoro-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(3-Amino-1H-pirazol-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(1H-Bencimidazol-1-il)-2-fluorofenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[2-Fluoro-4-[2-(trifluoro-metil)-1H-bencimidazol-1-il]fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(2-Metoxi-1H-bencimidazol-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 4-(4-[1-([3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil]fenil)piperazin-1-carboxilato de etilo;
 4-[4-(1-([3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclo-propil]fenil]piperazin-1-carboxilato de isopropilo;
 1'-([1-[4-(4-Propionilpiperazin-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(4-Isobutirilpiperazin-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(4-(Ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il]fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(2-Oxopiridin-1(2H)-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 [4-(1-([3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclo-propil]fenil]carbamato de metilo;
 N-[4-(1-([3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclo-propil]fenil]metanosulfonamida;
 1'-([1-(2-Fluorofenil)ciclo-propil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(2-Clorofenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(2-Bromofenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[2-(Trifluorometil)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(2-Metoxifenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(2-Metilfenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(2,3-Difluorofenil)ciclo-propil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(2-Cloro-6-fluorofenil)ciclo-propil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(1-Naftil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(2-Fluorofenil)ciclopropil]carbonil)-6-(trifluorometil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 6-Cloro-1'-([1-(4-metilfenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 6-Cloro-1'-([1-[4-(trifluoro-metil)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 6-Cloro-1'-([1-(2,4-difluorofenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 6-Cloro-1'-([1-[3-(difluorometoxi)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(2,4-Diclorofenil)ciclo-propil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil)-4-metoxi-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil)-4-hidroxi-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 6-Cloro-1'-([1-(3,4-diclorofenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(4-Cloro-2-fluorofenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 6-Cloro-1'-([1-(2,4-difluorofenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(2-Cloro-4-fluorofenil)ciclo-propil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(2,4-Difluorofenil)ciclo-propil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(Metiltio)fenil]ciclo-propil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(Trifluorometil)tio]fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(4-Clorofenil)ciclo-pentil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 4-[5-(1-([3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil)piridin-2-il]piperazin-1-

carboxilato de metilo;
 N,N-Dimetil-4-[4-(1-[[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclo-propil]fenil]piperazin-1-carboxamida;
 4-[3-Fluoro-4-(1-[[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclo-propil]fenil]piperazin-1-carboxilato de metilo;
 1'-([1-[2-Fluoro-4-(4-propionilpiperazin-1-il)fenil]ciclo-propil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[2-Fluoro-4-(4-isobutirilpiperazin-1-il)fenil]ciclo-propil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(4-(Ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]-2-fluoro-fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(4-Acetilpiperazin-1-il)-2-fluorofenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 4-[3-Fluoro-4-(1-[[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil]fenil]-N,N-dimetilpiperazin-1-carboxamida;
 1'-([1-[4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 N,N-Dimetil-1-[4-(1-[[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclo-propil]fenil]piperidin-4-carboxamida;
 4-[4-(1-[[3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil]fenil]piperidin-1-carboxilato de metilo;
 4-[4-(1-[[3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil]fenil]piperidin-1-carboxilato de etilo;
 1'-([1-[4-(1-Acetilpiperidin-4-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(1-Isobutirilpiperidin-4-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(1-Propionilpiperidin-4-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(1-(3-Metilbutanoil)piperidin-4-il]fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(1-Acetilpiperidin-4-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(1-Isobutirilpiperidin-4-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(1-Propionilpiperidin-4-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(1-(3-Metilbutanoil)piperidin-4-il]fenil]ciclo-propil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 4-[4-(1-[[3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil]fenil]piperidin-1-carboxilato de metilo;
 4-[4-(1-[[3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil]fenil]piperidin-1-carboxilato de etilo;
 4-[4-(1-[[3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclo-propil]fenil]piperidin-1-carboxilato de isopropilo;
 4-Hidroxi-4-[4-(1-[[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclo-propil]fenil]piperidin-1-carboxilato de metilo;
 4-Hidroxi-4-[4-(1-[[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclo-propil]fenil]piperidin-1-carboxilato de etilo;
 4-[4-(1-[[3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclo-propil]fenil]piperazin-1-carboxilato de isopropilo;
 1'-([1-[4-(6-(Pirrolidin-1-ilcarbonil)piridin-3-il]fenil]ciclo-propil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 N-Etil-N-metil-5-[4-(1-[[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclo-propil]fenil]piridin-2-carboxamida;
 N,N-Dietil-5-[4-(1-[[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclo-propil]fenil]piridin-2-carboxamida;
 {4-[5-(1-[[3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil]piridin-2-il]fenil}carbamatato de *terc*-butilo;
 N,N-Dimetil-1-[5-(1-[[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclo-propil]piridin-2-il]piperidin-4-carboxamida; y
 1'-([1-(6-Piperidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:

1'-([1-[2-Fluoro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[2-Fluoro-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(2-Oxoazetidin-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[2-Fluoro-4-(2-oxoazetidin-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(2-Oxoazetidin-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[2-Fluoro-4-(2-oxoazetidin-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 4-[5-(1-[[3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil]piridin-2-il]piperazin-1-carboxilato de propilo;

- 4-[5-(1-[[3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil]piridin-2-il]piperazin-1-carboxilato de isobutilo;
- 4-[5-(1-[[3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil]piridin-2-il]piperazin-1-carboxilato de isopropilo;
- 5 4-[4-(1-[[3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil]fenil]piperazin-1-carboxilato de etilo;
- 4-[4-(1-[[3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil]fenil]piperazin-1-carboxilato de propilo;
- 10 4-[4-(1-[[3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil]fenil]piperazin-1-carboxilato de isobutilo;
- 1'-[(1-{4-[4-(Ciclopropilacetil)piperazin-1-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 1'-[(1-{4-[4-(Ciclopropilacetil)piperazin-1-il]-2-fluorofenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 15 1'-[(1-{4-[4-(3-Metilbutanoil)piperazin-1-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 1'-[(1-{2-Fluoro-4-[4-(3-metilbutanoil)piperazin-1-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 1'-[(1-{4-[4-(Tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonil)piperazin-1-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 20 4-[3-Fluoro-4-(1-[[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil]fenil]piperazin-1-carboxilato de etilo;
- 4-[3-Fluoro-4-(1-[[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil]fenil]piperazin-1-carboxilato de propilo;
- 25 4-[3-Fluoro-4-(1-[[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil]fenil]-N-metilpiperazin-1-carboxamida;
- 1'-[(1-{2-Fluoro-4-(4-isobutirilpiperazin-1-il)fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ono;
- 1'-[(1-{4-[4-(Ciclopropilacetil)piperazin-1-il]-2-fluorofenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 30 4-[3-Fluoro-4-(1-[[3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil]fenil]piperazin-1-carboxilato de metilo;
- 4-[3-Fluoro-4-(1-[[3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil]fenil]piperazin-1-carboxilato de etilo;
- 35 4-[3-Fluoro-4-(1-[[3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil]fenil]piperazin-1-carboxilato de propilo;
- 4-[3-Fluoro-4-(1-[[3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil]fenil]piperazin-1-carboxilato de isopropilo;
- 4-[3-Fluoro-4-(1-[[3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil]fenil]piperazin-1-carboxilato de isobutilo;
- 40 1'-[(1-{4-[4-(Ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]-2-fluorofenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 1'-[(1-{2-Fluoro-4-[4-(3-metilbutanoil)piperazin-1-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
- 45 N,N-Dimetil-5-[4-(1-[[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil]fenil]piridin-2-carboxamida;
- N-Etil-5-[4-(1-[[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil]fenil]piridin-2-carboxamida;
- 50 N-Isopropil-5-[4-(1-[[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil]fenil]piridin-2-carboxamida;
- 5-[3-Fluoro-4-(1-[[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil]fenil]-N-metilpiridin-2-carboxamida;
- 5-[3-Fluoro-4-(1-[[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil]fenil]-N-etilpiridin-2-carboxamida;
- 55 5-[3-Fluoro-4-(1-[[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil]fenil]-N-i-propilpiridin-2-carboxamida;
- 5-[3-Fluoro-4-(1-[[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil]fenil]-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida;
- 5-[3-Fluoro-4-(1-[[3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil]fenil]-N-metilpiridin-2-carboxamida;
- 60 N-Etil-5-[3-fluoro-4-(1-[[3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil]fenil]piridin-2-carboxamida;
- 5-[3-Fluoro-4-(1-[[3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil]fenil]-N-isopropilpiridin-2-carboxamida;
- 65 5-[3-Fluoro-4-(1-[[3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil]fenil]-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida;

- 6-[3-Fluoro-4-(1-[[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil]fenil]-N-metilnicotinamida;
 6-[3-Fluoro-4-(1-[[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil]fenil]-N,N-dimetilnicotinamida;
 5 N-Metil-6-[4-(1-[[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil]fenil]nicotinamida;
 N,N-Dimetil-6-[4-(1-[[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil]fenil]nicotinamida;
 1'-([1-[4-(1-Isobutiril-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)]fenil]ciclopropil)carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 10 1'-([1-[4-(1-Propionil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)]fenil]ciclopropil)carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[3-Fluoro-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)]fenil]ciclopropil)carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(6-Azetidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 15 1'-([1-[6-(2-Oxoazetidin-1-il)piridin-3-il]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 [3-Fluoro-4-(1-[[3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil]fenil]carbamato de metilo;
 [3-Fluoro-4-(1-[[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil]fenil]carbamato de metilo;
 20 1'-([1-[4-(2-Oxopirrolidin-1-il)]fenil]ciclopropil)carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[4-(Ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]fenil]ciclobutil)carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 4-[4-(1-[[3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil]fenil]piperazin-1-carboxilato de etilo;
 25 N,N-Dietil-5-[3-fluoro-4-(1-[[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil]fenil]piridin-2-carboxamida;
 1'-([1-[4-(2-Oxopirrolidin-1-il)]fenil]ciclopropil)carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[2-Fluoro-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)]fenil]ciclopropil)carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 30 1'-([1-[2-Fluoro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)]fenil]ciclopropil)carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[2-Fluoro-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)]fenil]ciclopropil)carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-[2-Fluoro-4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)]fenil]ciclopropil)carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 N-Etil-5-[3-fluoro-4-(1-[[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil]fenil]piridin-2-carboxamida; y
 35 5-[3-Fluoro-4-(1-[[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil]fenil]-N-isopropilpiridin-2-carboxamida; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

26. Un método de modulación de la actividad de 11 β HSD1 o MR *ex vivo* que comprende poner en contacto dicha 11 β HSD1 o dicho MR con un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

27. El método de la reivindicación 26, en el que dicha modulación es inhibición.

28. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad, en la que dicha enfermedad es obesidad, diabetes, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hipertensión, hiperlipidemia, deterioro cognitivo, demencia, glaucoma, trastornos cardiovasculares, osteoporosis o inflamación.

29. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad, en el que dicha enfermedad es hipertensión, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad renal, una enfermedad inflamatoria, insuficiencia cardíaca, aterosclerosis, arteriosclerosis, enfermedad de las arterias coronarias, trombosis, angina, enfermedad vascular periférica, daño de la pared vascular, accidente cerebrovascular, dislipidemia, hiperlipoproteinemia, dislipidemia diabética, dislipidemia mixta, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, obesidad, síndrome metabólico, resistencia a la insulina o daño general al órgano diana relacionado con aldosterona.

30. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar diabetes de tipo 2.

31. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

32. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, en el que dicha enfermedad es obesidad, diabetes, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hipertensión, hiperlipidemia, deterioro cognitivo, demencia, glaucoma, trastornos cardiovasculares, osteoporosis o inflamación.

33. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, en el que dicha enfermedad es hipertensión, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad renal, una enfermedad inflamatoria, insuficiencia cardíaca, aterosclerosis, arteriosclerosis, enfermedad de las arterias coronarias, trombosis, angina, enfermedad vascular periférica, daño de la pared vascular, accidente cerebrovascular, dislipidemia, hiperlipoproteinemia, dislipidemia diabética, dislipidemia mixta, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, obesidad, síndrome metabólico, resistencia a la insulina o daño general al órgano diana relacionado con aldosterona.

34. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de diabetes de tipo 2.

35. Un compuesto que es N-metil-5-[4-(1-{{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil}fenil]piridin-2-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

36. Un compuesto que es N-metil-5-[4-(1-[[[1R]-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil}fenil]piridin-2-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

37. Un compuesto que es N-metil-5-[4-(1-[[[1R]-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil]ciclopropil}fenil]piridin-2-carboxamida.

38. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 35 o 36, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un compuesto según la reivindicación 37, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

39. Uso de un compuesto según la reivindicación 35 o 36, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un compuesto según la reivindicación 37, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad en un paciente seleccionada de obesidad, diabetes, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hipertensión, hiperlipidemia, deterioro cognitivo, demencia, glaucoma, trastornos cardiovasculares, osteoporosis e inflamación.

40. Uso de un compuesto según la reivindicación 35 o 36, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un compuesto según la reivindicación 37, en la fabricación de un medicamento para tratar diabetes de tipo 2.

41. Un compuesto según la reivindicación 35 o 36, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un compuesto según la reivindicación 37, para su uso en el tratamiento de una enfermedad en un paciente seleccionada de obesidad, diabetes, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hipertensión, hiperlipidemia, deterioro cognitivo, demencia, glaucoma, trastornos cardiovasculares, osteoporosis e inflamación.

42. Un compuesto según la reivindicación 35 o 36, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un compuesto según la reivindicación 37, para su uso en el tratamiento de diabetes de tipo 2.