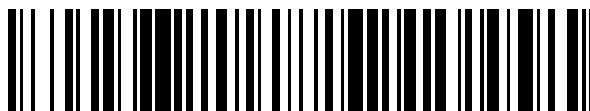


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 608 053**

51 Int. Cl.:

A01N 43/42 (2006.01)

C07D 498/10 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/5386 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.08.2012 PCT/US2012/051064**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.02.2013 WO13028447**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.08.2012 E 12826459 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.10.2016 EP 2744333**

54 Título: **Inhibidores de ácido graso sintasa**

30 Prioridad:

19.08.2011 US 201161525402 P
22.06.2012 US 201261663124 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.04.2017

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY
(NO. 2) LIMITED (100.0%)**
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9SG, GB

72 Inventor/es:

GHERGUROVICH, JONATHAN, MICHAEL;
MOORE, MICHAEL, LEE;
PARRISH, CYNTHIA, ANN;
RIDGERS, LANCE, HOWARD y
YU, HONGYI

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 608 053 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de ácido graso sintasa

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a nuevas piperidinas espirocíclicas que son inhibidores de ácido graso sintasa (FAS), a composiciones farmacéuticas que los contienen, a procedimientos para su preparación, y a su uso en terapia para el tratamiento de cánceres

Antecedentes

10 Los ácidos grasos tienen una función esencial en una variedad de procesos celulares que incluyen la construcción de bloques para membranas, anclajes para dirigirse a proteínas de membrana, precursores en la síntesis de segundos mensajeros de lípidos y como un medio para almacenar energía (Menendez JS y Lupu R, "Fatty acid synthase and the lipogenic phenotype in cancer pathogenesis", *Nature Reviews Cancer*, 7: 763-777 (2007)). Los ácidos grasos se pueden obtener de la dieta o se pueden sintetizar nuevos a partir de precursores de hidratos de carbono. La biosíntesis de estos últimos es catalizada por FAS homodimérica multifuncional. FAS sintetiza ácidos grasos de cadena larga usando acetil-CoA como un cebador y malonil-CoA como un donador de 2 carbonos, y NADPH como equivalentes de reducción (Wakil SJ, *Lipids*, "Structure and function of animal fatty acid synthase", 39: 1045-1053 (2004), Asturias FJ et al., "Structure and molecular organization of mammalian fatty acid synthase", *Nature Struct. Mol. Biol.* 12:225-232 (2005), Maier T, et al., "Architecture of Mammalian Fatty Acid Synthase at 4.5 Å Resolution", *Science* 311:1258-1262 (2006)).

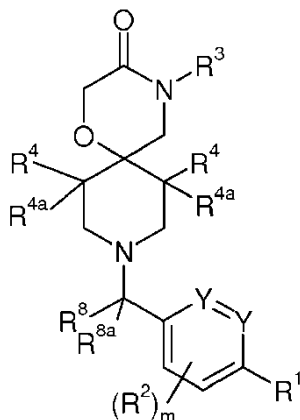
20 La síntesis nueva de ácidos grasos es activa durante la embriogénesis y en los pulmones fetales donde los ácidos grasos son usados para la producción del tensoactivo pulmonar. En adultos, la mayoría de los tejidos humanos normales adquieren los ácidos grasos preferentemente de la dieta. Por lo tanto, el nivel de lipogénesis nueva y la expresión de enzimas lipogénicas es baja (Weiss L, et al., "Fatty-acid biosynthesis in man, a pathway of minor importance. Purification, optimal assay conditions, and organ distribution of fatty-acid synthase". *Biological Chemistry Hoppe-Seyler* 367(9):905-912 (1986)). En cambio, muchos tumores tienen tasas altas de síntesis nueva de ácidos grasos (Medes G, et al., "Metabolism of Neoplastic Tissue. IV. A Study of Lipid Synthesis in Neoplastic Tissue Slices in Vitro", *Can Res*, 13:27-29, (1953)). Ahora se ha mostrado que FAS es expresada en exceso en numerosos tipos de cáncer incluyendo de próstata, ovario, colon, endometrio, pulmón, vejiga, estómago y riñón (Kuhajda FP, "Fatty-acid synthase and human cancer: new perspectives on its role in tumor biology", *Nutrition*; 16:202-208 (2000)). Esta expresión y función diferenciales de FAS en tumores y células normales proporciona un enfoque para la terapia del cáncer con el potencial de una ventana terapéutica sustancial.

30 La inhibición mediada por ARN de interferencia pequeño y farmacológica de FAS ha demostrado una inhibición preferencial de la proliferación de células de cáncer. Además, estos inhibidores inducen apoptosis en células de cáncer in vitro y retardan el crecimiento en tumores humanos en modelos de xenoinjerto murino in vivo (Menendez JS and Lupu R, *Nature Reviews Cancer*, 7: 763-777 (2007)). Basándose en estos descubrimientos, FAS se considera un potencial objetivo principal de la intervención antineoplásica. Por lo tanto, son necesarios inhibidores para FAS.

40 El documento WO97/11940 describe compuestos espirocíclicos sustituidos tanto con grupos funcionales básicos como ácidos, como inhibidores de la agregación de plaquetas dependiente de fibrinógeno, y su uso en la inhibición de la agregación de plaquetas. El documento WO2004/037800 describe derivados de ariloxialquilamina como ligandos de receptores H3 para usar en el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos. El documento US 4.353.900 describe 9-(arilalquil o aroialquil)-1-oxa-4,9-diazaespiro(5.5)undecan-3-onas y su uso en el tratamiento de la hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia, migraña, trastornos vasoespásticos y asma. El documento WO2008/075070 describe compuestos como inhibidores de FAS para usar en el tratamiento de la obesidad y diabetes mellitus, cáncer e infección. El documento US2003/055244 describe compuestos espirocíclicos que contienen piridilo sustituido o no sustituido con grupos funcionales tanto básicos como ácidos como inhibidores de la unión de fibrinógeno a las plaquetas de la sangre, y para usar para prevenir o tratar la trombosis. El documento WO2012/064642 describe el uso de derivados de piperidina espirocíclicos para la inhibición de la actividad o función de fas y su uso en el tratamiento del cáncer.

Compendio de la invención

La invención se refiere a compuestos de fórmula (I), como se muestra a continuación:



(I),

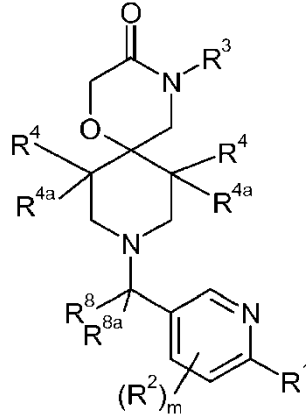
en donde R¹ es fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, naftilo, heterociclilo de 9 o 10 miembros; en donde dicho fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, naftilo, heterociclilo de 9 o 10 miembros, está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: alquilo C₁-C₆; -CF₃, cicloalquilo C₃-C₇, -C(=O)alquilo(C₁-C₄), -alquil(C₁-C₆)-cicloalquilo(C₃-C₇), -C(=O)-cicloalquilo(C₃-C₇), -C(=O)(fenilo), -C(=O)alquilo(C₁-C₄), -C(=O)OH, -C(=O)NR⁵R⁶, -O(alquil C₂-C₄)NR⁵R⁶, fenilo, -SO₂-alquilo(C₁-C₄), -SO₂NR⁵R⁶, ciano, oxo, hidroxilo, halógeno, alcoxi C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄-, alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄)-, -OCF₃, -NR⁵R⁶, R⁵R⁶N alquilo(C₁-C₄)-, -NR⁷C(=O)-alquilo(C₁-C₄), -NR⁷C(=O)NR⁵R⁶, -NR⁷SO₂-alquilo(C₁-C₄), -NR⁷SO₂NR⁵R⁶ y R⁹; R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇, -alquil(C₁-C₃)-cicloalquilo(C₃-C₇), fenilo, y -alquil(C₁-C₃)-fenilo; R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇, o -alquil(C₁-C₃)-cicloalquilo(C₃-C₇); o R⁵ y R⁶ considerados junto con el nitrógeno al que están unidos representan un anillo saturado de 3 a 7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo que es oxígeno, nitrógeno o azufre, que está opcionalmente sustituido 1 o 2 veces independientemente con oxo o alquilo C₁-C₄; R⁷ es hidrógeno o metilo; R⁹ es un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₄, CF₃, alcoxi C₁-C₄, y -NR⁵R⁶; cada R² se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, y alcoxi C₁-C₄; R³ se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, hidroxialquilo C₁-C₆- y heterocicloalquilo C₄-C₆, en donde dicho alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, hidroxialquilo C₁-C₆- y heterocicloalquilo C₄-C₆ está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de: halógeno, alquilo C₁-C₆, -CF₃, cicloalquilo C₃-C₇, -C(=O)-alquilo(C₁-C₄), -C(=O)-cicloalquilo(C₃-C₇), -C(=O)(fenilo), -C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo(C₁-C₄), -C(=O)NR⁵R⁶, fenilo, -SO₂-alquilo(C₁-C₄), -SO₂NR⁵R⁶, ciano, oxo, hidroxilo, hidroxialquilo C₁-C₄-, alcoxi C₁-C₄, cicloalcoxi C₃-C₇, alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄)-, -OCF₃, -NR⁵R⁶, R⁵R⁶N-alquilo(C₁-C₄)-, -NHC(O)-alquilo(C₁-C₄), -NHCONR⁵R⁶, -NHOSO₂-alquilo(C₁-C₄), y -NHOSO₂NR⁵R⁶; cada R⁴ y R^{4a} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, o alcoxi C₁-C₆; en donde R⁸ y R^{8a} se seleccionan independientemente de: hidrógeno, deuterio, ciano, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, -alquilhidroxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆, -alquil(C₁-C₄)(=O)OH, -alquil(C₁-C₄)(=O)O-alquilo(C₁-C₄), -alquil(C₁-C₄)(=O)NR⁵R⁶, -alquil(C₁-C₄)(=O)alquilo(C₁-C₄), -alquil(C₁-C₄)SO₂-alquilo(C₁-C₄), -SO₂-alquilo(C₁-C₄), -alquil(C₁-C₄)SO₂NR⁵R⁶, -SO₂NR⁵R⁶, -alquil(C₁-C₄)NR⁵R⁶, -alquil(C₁-C₄)NR⁵SO₂-alquilo(C₁-C₄), -alquil(C₁-C₄)NR⁵SO₂NR⁵R⁶, -alquil(C₁-C₄)NR⁵C(=O)-alquilo(C₁-C₄), -alquil(C₁-C₄)NR⁵C(=O)NR⁵R⁶, alquil(C₁-C₄)(=O)NR⁵OR⁶, triazolilo y R⁹ en donde cualquier resto alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo de: halógeno, alquilo C₁-C₄, -CF₃, cicloalquilo C₃-C₇, -C(=O)-alquilo(C₁-C₄), -C(=O)-cicloalquilo(C₃-C₇), -C(=O)fenilo, -alquil(C₁-C₄)(=O)OH, -C(=O)O-alquilo(C₁-C₄), -CONR⁵R⁶, fenilo, -SO₂-alquilo(C₁-C₄), -SO₂NR⁵R⁶, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, cicloalcoxi C₃-C₇, hidroxialquilo C₁-C₄-, alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄)-, -OCF₃, -NR⁵R⁶, R⁵R⁶Nalquilo(C₁-C₄)-, -NR⁷C(O)-alquilo(C₁-C₄), -NR⁷CONR⁵R⁶, -NR⁷SO₂-alquilo(C₁-C₄), -NR⁷SO₂NR⁵R⁶ y R⁹, en donde cuando R⁸ es hidrógeno, R^{8a} no es hidrógeno o deuterio y en donde cuando R⁸ es deuterio R^{8a} no es hidrógeno o deuterio; o R⁸ y R^{8a} considerados junto con el carbono al que están unidos representan un anillo saturado de 3 a 6 miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, que está opcionalmente sustituido 1 a 3 veces con oxo, alquilo C₁-C₄, halógeno, alquilhidroxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o -NR⁵R⁶; m es 0, 1, 2 o 3; Y es C o N; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Esta invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula (I) y vehículos farmacéuticamente aceptables.

Descripción detallada de la invención

Esta invención se refiere a compuestos de fórmula (I), y sus sales farmacéuticamente aceptables.

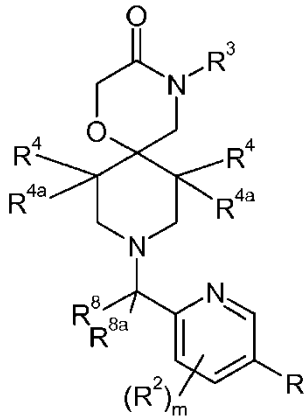
Esta invención se refiere a compuestos de fórmula (I)(A):



(I)(A)

- 5 o sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{4a} , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{8a} y m se definen según la fórmula (I).

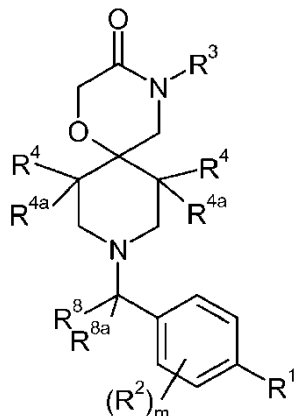
Esta invención se refiere a compuestos de fórmula (I)(B):



(I)(B)

- 10 o sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{4a} , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{8a} y m se definen según la fórmula (I).

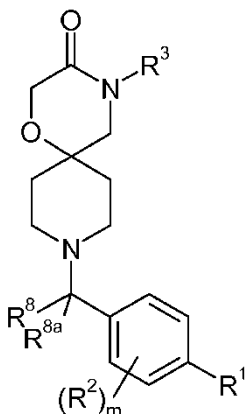
Esta invención se refiere también a compuestos de fórmula (I)(C):



(I)(C)

o sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{4a} , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{8a} y m se definen según la fórmula (I).

5 Esta invención también se refiere a compuestos de fórmula (I)(D):



(I)(D)

en donde

R^1 es fenilo, naftilo, quinolilo, isoquinolilo en donde dicho fenilo, naftilo, quinolilo, isoquinolilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de:

10 alquilo C_1-C_6 ; $-CF_3$, cicloalquilo C_3-C_7 , $-ciano$, oxo, hidroxilo, halógeno, alcoxi C_1-C_4 , hidroxialquilo C_1-C_4 , alcoxi(C_1-C_4)-alquilo(C_1-C_4)-, y $-OCF_3$;

cada R^2 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, ciano, y alcoxi C_1-C_4 ;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_7 ,

15 en donde R^8 y R^{8a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, ciano, alquilo C_1-C_4 , $-alquilhidroxi$ C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_6 , $-alquil(C_1-C_4)(=O)OH$, $-alquil(C_1-C_4)(=O)O-alquilo(C_1-C_4)$, $-alquil(C_1-C_4)(=O)NR^5R^6$, $-alquil(C_1-C_4)NR^5R^6$, $-alquil(C_1-C_4)NR^5C(=O)alquilo(C_1-C_4)$, $-alquil(C_1-C_4)NR^5C(=O)NR^5R^6$, $alquil(C_1-C_4)(=O)NR^5OR^6$ y triazolilo, en donde cuando R^8 es hidrógeno R^{8a} no es hidrógeno o deuterio, y en donde cuando R^8 es deuterio R^{8a} no es hidrógeno o deuterio;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_4 ;

20 R^6 es hidrógeno y alquilo C_1-C_4 ,

m es 0, 1, 2 o 3;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, esta invención se refiere a compuestos de fórmula (I), (I)(A), (I)(B), (I)(C) en donde R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de: alquilo C₁-C₆; -CF₃, cicloalquilo C₃-C₇, -C(=O)-alquilo(C₁-C₄), -alquil(C₁-C₆)-cicloalquilo(C₃-C₇), -C(=O)-cicloalquilo(C₃-C₇), -C(=O)(fenilo), -C(=O)O-alquilo(C₁-C₄), -C(=O)OH, -C(=O)NR⁵R⁶, -O(alquil C₁-C₄)NR⁵R⁶, fenilo, -SO₂-alquilo(C₁-C₄), -SO₂NR⁵R⁶, ciano, oxo, hidroxilo, halógeno, alcoxi C₁-C₄, cicloalquil(C₃-C₇)-alcoxi(C₁-C₄), hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄), -OCF₃, -NR⁵R⁶, R⁵R⁶N-alquilo(C₁-C₄), -NR⁷C(=O)-alquilo(C₁-C₄), -NR⁷C(=O)NR⁵R⁶, -NR⁷SO₂-alquilo(C₁-C₄), -NR⁷SO₂NR⁵R⁶ y R⁹, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, esta invención se refiere también a compuestos de fórmula (I), (I)(A), (I)(B), o (I)(C) en donde R¹ se selecciona de furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo o triazinilo, en donde dicho furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, y triazinilo están todos opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de: alquilo C₁-C₆; -CF₃, cicloalquilo C₃-C₇, -C(=O)-alquilo(C₁-C₄), -alquil(C₁-C₆)-cicloalquilo(C₃-C₇), -C(=O)-cicloalquilo(C₃-C₇), -C(=O)(fenilo), -C(=O)O-alquilo(C₁-C₄), -C(=O)OH, -C(=O)NR⁵R⁶, -O(alquil C₁-C₄)NR⁵R⁶, fenilo, -SO₂-alquilo(C₁-C₄), -SO₂NR⁵R⁶, ciano, oxo, hidroxilo, halógeno, alcoxi C₁-C₄, cicloalquil(C₃-C₇)-alcoxi(C₁-C₄), hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄), -OCF₃, -NR⁵R⁶, R⁵R⁶N-alquilo(C₁-C₄), -NR⁷C(=O)-alquilo(C₁-C₄), -NR⁷C(=O)NR⁵R⁶, -NR⁷SO₂-alquilo(C₁-C₄), -NR⁷SO₂NR⁵R⁶ y R⁹, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, esta invención se refiere también a compuestos de fórmula (I), (I)(A), (I)(B), o (I)(C) en donde R¹ es naftilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de: alquilo C₁-C₆; -CF₃, cicloalquilo C₃-C₇, -C(=O)-alquilo(C₁-C₄), -alquil(C₁-C₆)-cicloalquilo(C₃-C₇), -C(=O)-cicloalquilo(C₃-C₇), -C(=O)(fenilo), -C(=O)O-alquilo(C₁-C₄), -C(=O)OH, -C(=O)NR⁵R⁶, -O(alquil C₁-C₄)NR⁵R⁶, fenilo, -SO₂-alquilo(C₁-C₄), -SO₂NR⁵R⁶, ciano, oxo, hidroxilo, halógeno, alcoxi C₁-C₄, cicloalquil(C₃-C₇)-alcoxi(C₁-C₄), hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄), -OCF₃, -NR⁵R⁶, R⁵R⁶N-alquilo(C₁-C₄), -NR⁷C(=O)-alquilo(C₁-C₄), -NR⁷C(=O)NR⁵R⁶, -NR⁷SO₂-alquilo(C₁-C₄), -NR⁷SO₂NR⁵R⁶ y R⁹ o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, esta invención se refiere también a compuestos de fórmula (I), (I)(A), (I)(B), o (I)(C) en donde R¹ se selecciona de benzofuranilo, isobenzofurilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 1,3-benzodioxolilo, dihidrobenzodioxinilo, benzotienilo, indolizino, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, 1-H-indazolilo, bencimidazolilo, dihidrobencimidazolilo, benzoxazolilo, dihidrobenzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, dihidrobenzoisotiazolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, imidazopiridinilo, imidazopirimidinilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, benzoxadiazolilo, benztiadiazolilo, benzotriazolilo, triazolopiridinilo, purinilo, quinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, 1,5-naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,7-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo, o pteridinilo, en donde dicho benzofuranilo, isobenzofurilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 1,3-benzodioxolilo, dihidrobenzodioxinilo, benzotienilo, indolizino, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, 1-H-indazolilo, bencimidazolilo, dihidrobencimidazolilo, benzoxazolilo, dihidrobenzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, dihidrobenzoisotiazolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, imidazopiridinilo, imidazopirimidinilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, benzoxadiazolilo, benztiadiazolilo, benzotriazolilo, triazolopiridinilo, purinilo, quinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, 1,5-naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,7-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo y pteridinilo están todos opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de: alquilo C₁-C₆; -CF₃, cicloalquilo C₃-C₇, -C(=O)-alquilo(C₁-C₄), -alquil(C₁-C₆)-cicloalquilo(C₃-C₇), -C(=O)-cicloalquilo(C₃-C₇), -C(=O)(fenilo), -C(=O)O-alquilo(C₁-C₄), -C(=O)OH, -C(=O)NR⁵R⁶, -O(alquil C₁-C₄)NR⁵R⁶, fenilo, -SO₂-alquilo(C₁-C₄), -SO₂NR⁵R⁶, ciano, oxo, hidroxilo, halógeno, alcoxi C₁-C₄, cicloalquil(C₃-C₇)-alcoxi(C₁-C₄), hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄), -OCF₃, -NR⁵R⁶, R⁵R⁶N-alquilo(C₁-C₄), -NR⁷C(=O)-alquilo(C₁-C₄), -NR⁷C(=O)NR⁵R⁶, -NR⁷SO₂-alquilo(C₁-C₄), -NR⁷SO₂NR⁵R⁶ y R⁹, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, esta invención se refiere también a compuestos de fórmula (I), (I)(A), (I)(B), o (I)(C) en donde R¹ se selecciona de fenilo y quinolinilo, en donde dicho grupo quinolinilo está opcionalmente sustituido como se ha indicado antes, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, esta invención se refiere también a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde cada R² está ausente o es fluoro, hidroxilo, metilo o metoxi, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, esta invención se refiere también a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde R³ se selecciona de etilo, isopropilo, 1-metilciclopropilo, 1-hidroximetilciclopropilo y ciclopropilo, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, esta invención se refiere también a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde cada R⁴ y R^{4a} se selecciona independientemente de hidrógeno, oxo, halógeno o alquilo C₁-C₆, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

La invención también proporciona compuestos de fórmula (I) en donde: R¹ se selecciona del grupo de: fenilo, indolilo, benzofuranilo, indazolilo, benzoimidazolinilo, naftalilo, quinolilo, y en donde dicho fenilo, indolilo, benzofuranilo, indazolilo, benzoimidazolinilo, naftalilo, quinolilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de: alquilo C₁-C₄, metiloxi, ciano, NR⁵R⁶ y halógeno,

5 cada R² se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₆, hidroxilo y alcoxi C₁-C₄;

R³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ y ciclopropilo; y

cada R⁴ y R^{4a} se selecciona independientemente de hidrógeno, oxo, halógeno o alquilo C₁-C₆;

10 cada R⁸ y R^{8a} se selecciona independientemente de hidrógeno, deuterio, ciano, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, -C₁-C₄hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ -alquil(C₁-C₄)(=O)OH, -alquil(C₁-C₄)(=O)O-alquilo(C₁-C₄), -alquil(C₁-C₄)(=O)NR⁵R⁶, -alquil(C₁-C₄)NR⁵R⁶, triazolilo, y R⁹ en donde cualquier resto alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo de: halógeno, alquilo C₁-C₄, -CF₃, cicloalquilo C₃-C₇, -C(O)-alquilo(C₁-C₄), -C(O)-cicloalquilo(C₃-C₇), -CO(fenilo), carboxilo, -CO₂-alquilo(C₁-C₄), -CONR⁵R⁶, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, -SO₂-alquilo(C₁-C₄), -SO₂NR⁵R⁶, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, cicloalcoxi C₃-C₇, hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄)-, -OCF₃, -NR⁵R⁶, R⁵R⁶N-alquilo(C₁-C₄)-, -NHC(O)-alquilo(C₁-C₄), -NR⁶CONR⁵R⁶, -NR⁶SO₂-alquilo(C₁-C₄), -NR⁶SO₂NR⁵R⁶ y R⁹, en donde cuando R⁸ es hidrógeno R^{8a} no es hidrógeno o deuterio y en donde cuando R⁸ es deuterio R^{8a} no es hidrógeno o deuterio;

m es 0, 1, 2 o 3;

Y es C o N;

20 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Esta invención se refiere a los siguientes compuestos de fórmula (I):

ácido 2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(4-(quinolin-7-il)fenil)acético;

2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(4-(quinolin-7-il)fenil)acetamida;

2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-N,N-dimetil-2-(4-(quinolin-7-il)fenil)acetamida;

25 2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-N-metil-2-(4-(quinolin-7-il)fenil)acetamida;

3-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-3-(4-(quinolin-7-il)fenil)propanoato de metilo;

ácido 3-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-3-(4-(quinolin-7-il)fenil)propanoico;

(-)-3-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-3-(4-(quinolin-7-il)fenil)propanamida;

(+)-3-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-3-(4-(quinolin-7-il)fenil)propanamida;

30 (+)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undec-9-il)-2-[2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]acetamida;

(-)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undec-9-il)-2-[2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]acetamida;

(+)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(3-metilquinolin-7-il)fenil)acetamida;

(-)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(3-metilquinolin-7-il)fenil)acetamida;

4-ciclopropil-9-(1-(4-(quinolin-7-il)fenil)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona;

35 4-ciclopropil-9-(1-(3-fluoro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro [5.5]undecan-3-ona;

(+)-4-ciclopropil-9-(1-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro [5.5]undecan-3-ona;

(-)-4-ciclopropil-9-(1-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro [5.5]undecan-3-ona;

2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(4-(quinolin-7-il)fenil)acetamida;

ácido 2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)acético;

40 (-)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(4-(quinolin-7-il)fenil)acetamida;

(+)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(4-(quinolin-7-il)fenil)acetamida;

2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)acetamida;

- 4-ciclopropil-9-(2-hidroxi-1-(4-(quinolin-7-il)fenil)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro [5.5]undecan-3-ona;
 3-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-3-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)propanoato de metilo;
 4-ciclopropil-9-(2-oxo-1-(4-(quinolin-7-il)fenil)propil)-1-oxa-4,9-diazaespiro [5.5]undecan-3-ona;
 (+)-4-ciclopropil-9-(1-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-2-hidroxi-etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona;
 5 (-)-4-ciclopropil-9-(1-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-2-hidroxi-etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro [5.5]undecan-3-ona;
 (+)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-N-metilacetamida;
 (-)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-N-metilacetamida;
 (+)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-2-(4-(1-(hidroximetil)ciclopropil)-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida;
 10 (-)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-2-(4-(1-(hidroximetil)ciclopropil)-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida;
 (+)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(2-metilquinolin-7-il)fenil)acetamida;
 (-)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(2-metilquinolin-7-il)fenil)acetamida;
 2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(3-fluoro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
 15 2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(2-hidroxiquinolin-7-il)fenil)acetamida;
 2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(3,4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
 (+)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-N-hidroxiacetamida;
 (-)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-N-hidroxiacetamida;
 20 (+)-4-ciclopropil-9-(1-(2,6-difluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-2-hidroxi-etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona;
 (-)-4-ciclopropil-9-(1-(2,6-difluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-2-hidroxi-etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona;
 (+)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-5-il)fenil)acetamida;
 (-)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-5-il)fenil)acetamida;
 (-)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-N,N-dimetilacetamida;
 25 (+)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-N,N-dimetilacetamida;
 (+)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(2-metilquinolin-5-il)fenil)acetamida;
 (-)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(2-metilquinolin-5-il)fenil)acetamida;
 30 (+)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(3-metoxiquinolin-7-il)fenil)acetato de metilo;
 (-)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(3-metoxiquinolin-7-il)fenil)acetato de metilo;
 (+)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(2-hidroxiquinolin-7-il)fenil)acetamida;
 35 (-)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(2-hidroxiquinolin-7-il)fenil)acetamida;
 (+)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-N-metoxiacetamida;
 (-)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-N-metoxiacetamida;
 (+)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(8-fluoroquinolin-7-il)fenil)acetamida;
 40 (-)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(8-fluoroquinolin-7-il)fenil)acetamida;

- (+)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(8-metoxiquinolin-7-il)fenil)acetamida;
 (-)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(8-metoxiquinolin-7-il)fenil)acetamida;
 2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2,6-difluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)acetamida;
 2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)acetato de etilo;
- 5 (+)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)acetamida;
 (-)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)acetamida;
 (+)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(3-fluoroquinolin-7-il)fenil)acetamida;
 (-)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(3-fluoroquinolin-7-il)fenil)acetamida;
 2-(4-(3-cianoquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida;
- 10 (+)-2-(4-(3-cianoquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida;
 (-)-2-(4-(3-cianoquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida;
 (+)-2-(4-(3-chloroquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida;
 (-)-2-(4-(3-chloroquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida;
 2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(8-fluoroquinolin-7-il)fenil)acetamida;
- 15 (+)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(8-fluoroquinolin-7-il)fenil)acetamida;
 (-)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(8-fluoroquinolin-7-il)fenil)acetamida;
 2-(2,6-difluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida;
 (+)-2-(2,6-difluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida;
 (-)-2-(2,6-difluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida;
- 20 (+)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2,6-difluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)acetamida;
 (-)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2,6-difluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)acetamida;
 (+)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(3-metoxiquinolin-7-il)fenil)acetamida;
 (-)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(3-metoxiquinolin-7-il)fenil)acetamida;
 (+)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(8-metoxiquinolin-7-il)fenil)acetamida;
- 25 (-)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(8-metoxiquinolin-7-il)fenil)acetamida;
 4-ciclopropil-9-((2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)(4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona;
 (+)-4-ciclopropil-9-((2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)(4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona;
 (-)-4-ciclopropil-9-((2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)(4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona;
 2-(4-(3-cianoquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida;
- 30 (+)-2-(4-(3-cianoquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida;
 (-)-2-(4-(3-cianoquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida;
 2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(3-metilquinolin-7-il)fenil)acetamida;
 (+)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(3-metilquinolin-7-il)fenil)acetamida;
 (-)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(3-metilquinolin-7-il)fenil)acetamida;
- 35 (+)-2-(4-(3-chloroquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida;
 (-)-2-(4-(3-chloroquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida;
 (+)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(3-fluoroquinolin-7-il)fenil)acetamida;

(-)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(3-fluoroquinolin-7-il)fenil)acetamida;
 (+)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(3-metoxiquinolin-7-il)fenil)acetamida; y
 (-)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(3-metoxiquinolin-7-il)fenil)acetamida
 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 En una realización, un compuesto de la invención tiene un exceso enantiomérico de un enantiómero frente al otro. En una realización, un compuesto de la invención es un isómero R enantioméricamente puro. En una realización, un compuesto de la invención es un isómero S enantioméricamente puro.

10 En una realización, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar en el tratamiento del cáncer.

15 En una realización, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer gástrico, cerebral (gliomas), glioblastomas, leucemias, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, cáncer de mama, de mama inflamatorio, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, rabdomiosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, colon, cabeza y cuello, riñón, pulmón, hígado, melanoma, renal, ovárico, pancreático, próstata, sarcoma, osteosarcoma, vejiga, estómago y tumor de células gigantes de hueso y tiroides.

En otra realización, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de

- 20 a) un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y
 b) al menos un agente antineoplásico;
 para usar en el tratamiento del cáncer.

25 Esta invención se refiere también a compuestos ilustrados en la sección experimental. Las sales de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables. Las sales abarcadas dentro de la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención. Las sales de los compuestos de la presente invención pueden comprender sales de adición de ácido. En general, las sales se forman a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables. Ejemplos más específicos de sales de ácido adecuadas incluyen de ácido maleico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, perclórico, fúmico, fumárico, acético, propiónico, succínico, glicólico, fórmico, láctico, aleico, tartárico, cítrico, palmoico, malónico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico (mesilato),
 30 naftaleno-2-sulfónico, bencenosulfónico, hidroxinaftoico, yodhídrico, málico, teroico, tánico, y similares.

35 Otras sales representativas incluyen sales de acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, edetato de calcio, camsilato, carbonato, clavulanato, citrato, dihidrocloruro, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrobromuro, hidrocloreuro, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilsulfato, maleato monopotásico, mucato, napsilato, nitrato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teoclatato, tosilato, trietyoduro y valerato.

Otras sales, que no son farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de compuestos de esta invención.

- 40 Estas sales, tales como la oxálica o trifluoroacetato, aunque no son por sí mismas farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de sales útiles como compuestos intermedios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables.

45 Los compuestos de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden existir en formas estereoisómeras (p. ej., contiene uno o más átomos de carbono asimétricos). Los estereoisómeros individuales (enantiómeros y diastereoisómeros) y mezclas de estos, están incluidos dentro del alcance de la presente invención. La invención también cubre los isómeros individuales del compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable representada por la fórmula (I) como mezclas con sus isómeros en los que uno o más centros quirales están invertidos. Igualmente, se entiende que un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de fórmula (I) puede existir en formas tautómeras distintas de las mostradas en la fórmula y estas también están incluidas dentro del
 50 alcance de la presente invención. Debe entenderse que la presente invención incluye todas las combinaciones y subconjuntos de grupos particulares definidos en lo que antecede. El alcance de la presente invención incluye mezclas de estereoisómeros así como enantiómeros purificados o mezclas enriquecidas en un enantiómero/diastereoisómero. También están incluidos dentro del alcance de la invención isómeros individuales del compuesto representado por la fórmula (I), así como cualquiera de sus mezclas total o parcialmente equilibradas. La

presente invención también incluye los isómeros individuales del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable representado por la fórmula (I), así como mezclas con sus isómeros en los que uno o más centros quirales están invertidos. Debe entenderse que la presente invención incluye todas las combinaciones y subconjuntos de los grupos particulares definidos en lo que antecede.

- 5 La invención también incluye diferentes formas deuteradas de los compuestos de fórmula (I). Cada átomo de hidrógeno disponible unido a un átomo de carbono se puede sustituir independientemente por un átomo de deuterio. Un experto en la técnica sabrá como sintetizar formas deuteradas de los compuestos de fórmula (I). Se pueden usar materiales de partida deuterados disponibles en el comercio en la preparación de formas deuteradas de los compuestos de fórmula (I), o se pueden sintetizar usando técnicas convencionales que usan reactivos deuterados (p. ej., deuteruro de litio y aluminio).

Definiciones

Los términos se usan dentro de sus significados aceptados. Las siguientes definiciones son para aclarar, pero no limitar, los términos definidos.

- 15 Como se usa en la presente memoria, el término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada, saturado, no sustituido. Los ejemplos de "alquilo" como se usan en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, *n*-butilo, *t*-butilo, isopentilo, *n*-pentilo y similares, así como versiones sustituidas de los mismos.

- 20 Como se usa en la presente memoria, el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo saturado, no aromático, mono o policíclico, no sustituido. Los grupos "cicloalquilo" de ejemplo incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares.

- 25 Como se usa en la presente memoria, el término "alcoxi" se refiere al grupo -OR^a, donde R^a es alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₇ como se ha definido antes. La expresión "alcoxi C₁-C₄" se refiere a un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que tiene al menos 1 y hasta 4 átomos de carbono unidos por un átomo conector de oxígeno. Los grupos "alcoxi(C₁-C₄)" de ejemplo útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *s*-butoxi y *t*-butoxi.

- 30 "Heterocicloalquilo" representa un grupo o resto que comprende un radical monocíclico o bicíclico, monovalente, no aromático, que está saturado o parcialmente insaturado, que contiene de 3 a 10 átomos en el anillo, que incluye de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos ilustrativos de heterocicloalquilos útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a azetidino, pirrolidino, pirazolidino, pirazolinilo, imidazolidino, imidazolinilo, oxazolinilo, tiazolinilo, tetrahidrofurano, dihidrofurano, 1,3-dioxolano, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, tetrahidropirano, dihidropirano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, 1,3-oxatiano, 1,3-oxatiano, 1,3-ditiano, hexahidro-1*H*-1,4-diazepino, azabicilo[3.2.1]octilo, azabicilo[3.3.1]nonilo, azabicilo[4.3.0]nonilo, oxabicilo[2.2.1]heptilo y 1,5,9-triazaciododecilo.

- 35 Como se usa en la presente memoria, el término "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillo mono o policíclico que contiene uno o más heteroátomos. Los heteroátomos preferidos incluyen nitrógeno, oxígeno y azufre, incluyendo N-óxidos, óxidos de azufre y dióxidos. Un anillo heterocíclico puede tener, pero no se limita, de tres a ocho miembros y está completamente saturado o tiene uno o más grados de insaturación. Los ejemplos de grupos "heterocíclicos" incluyen, pero no se limitan a tetrahidrofurano, pirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, piperidino, pirrolidino, morfolino, azetidino, piperazino, pirrolidino, piperazino, pirazolidino, y sus diferentes tautómeros. La expresión "heterociclilo de 9 o 10 miembros" representa un grupo bicíclico totalmente insaturado o parcialmente insaturado, que contiene 9 o 10 átomos en el anillo, que incluyen de 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los grupos heterociclilo de 9 o 10 miembros seleccionados contienen un heteroátomo nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo, y opcionalmente contienen 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno adicionales en el anillo y/o 1 átomo de oxígeno o azufre adicional. Los ejemplos de grupos heterociclilo de 9 o 10 miembros incluyen, pero no se limitan a benzofurano, isobenzofurilo, 2,3-dihydrobenzofurilo, 1,3-benzodioxolilo, dihydrobenzodioxinilo, benzotieno, indolizino, indolilo, isoindolilo, indolino, isoindolino, bencimidazolilo, dihydrobencimidazolilo, benzoxazolilo, dihydrobenzoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, dihydrobenzisotiazolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidino, imidazopiridinilo, imidazopirimidino, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidino, benzoxadiazolilo, benzotriazolilo, triazolopiridinilo, purinilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, quinoxalino, cinolino, ftalazinilo, quinazolinilo, 1,5-naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,7-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo y pteridinilo.

- 55 El término "arilo" se refiere a un resto aromático carbocíclico (tal como fenilo o naftilo) que contiene el número de átomos de carbono especificado, en particular 6-10 átomos de carbono. Los ejemplos de radicales incluyen, pero no se limitan a fenilo, naftilo, indenilo, azuleno, fluoreno, antraceno, fenantreno, tetrahydronaftilo, indano, fenantridinilo y similares. Salvo que se indique otra cosa, el término "arilo" también incluye cada posible isómero de posición de un radical hidrocarbonado aromático, tal como en 1-naftilo, 2-naftilo, 5-tetrahydronaftilo, 6-tetrahydronaftilo, 1-fenantridinilo, 2-fenantridinilo, 3-fenantridinilo, 4-fenantridinilo, 7-fenantridinilo, 8-fenantridinilo, 9-fenantridinilo y 10-fenantridinilo.

Como se usa en la presente memoria, el término “heteroarilo”, salvo que se defina de otra forma, significa un sistema de anillos aromáticos que contiene carbono(s) y al menos un heteroátomo. Los heteroarilo puede ser monocíclico o policíclico, sustituido o no sustituido. Un grupo heteroarilo monocíclico puede tener de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, mientras que un heteroarilo policíclico puede contener de 1 a 8 heteroátomos. Un anillo de heteroarilo policíclico puede contener uniones de anillos condensadas, espiránicas o con puente, por ejemplo, el heteroarilo bicíclico es un heteroarilo policíclico. Los anillos de heteroarilo bicíclicos pueden contener de 8 a 12 átomos miembros. Los anillos de heteroarilo monocíclicos pueden contener de 5 a 8 átomos miembros (carbonos y heteroátomos). Los heteroarilos de 5 a 6 miembros de ejemplo incluyen, pero no se limitan a furanilo, tiofenilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, y triazinilo. Otros grupos heteroarilo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a benzofuranilo, isobenzofurilo, 2,3-dihydrobenzofurilo, 1,3-benzodioxolilo, dihydrobenzodioxinilo, benzotienilo, indolizínilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, bencimidazolilo, dihydrobencimidazolilo, benzoxazolilo, dihydrobenzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, dihydrobenzoisotiazolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, imidazopiridinilo, imidazopirimidinilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, benzoxadiazolilo, benzotriazolilo, triazolopiridinilo, purinilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, 1,5-naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,7-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo, y pteridinilo. Se describen sustituyentes adecuados para el heteroarilo en la definición de “opcionalmente sustituido”.

Como se usa en la presente memoria, los grupos “heterocíclico”, “heterociclo”, “heterociclilo” o variaciones gramaticales de los mismos incluyen grupos “heteroarilo” y “heterocicloalquilo”.

Como se usa en la presente memoria, el término “ciano” se refiere al grupo -CN.

Como se usa en la presente memoria, el término “opcionalmente” significa que el o los sucesos descritos posteriormente pueden ocurrir o no, e incluye tanto el o los sucesos que ocurren como el o los sucesos que no ocurren.

Como se usa en la presente memoria, salvo que se defina de otra forma, la frase “opcionalmente sustituido” o sus variaciones gramaticales indican una sustitución opcional, que incluye múltiples grados de sustitución, con uno o más grupos sustituyentes. La frase no debe interpretarse como duplicado de las sustituciones descritas y representadas en la presente memoria. Los grupos sustituyentes opcionales de ejemplo incluyen acilo, alquilo, alquilsulfonilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, ciano, halógeno, halogenoalquilo, hidroxilo, oxo, amida, sulfamida, urea, amino, amino sustituido, acilamino, fenilcarbonilo, dialquilaminosulfonamida, morfolino, sulfonamida, tiourea, nitro, pirrolidinilo, pirazolilo, pirrolilo, fenilo, y tetrazolilo, en donde el pirrolidinilo, pirazolilo y tetrazolilo pueden estar además sustituidos con 1 a 3 alquilos C₁-C₃.

“Enantioméricamente enriquecido” se refiere a productos cuyo exceso enantiomérico es mayor que cero. Por ejemplo, enantioméricamente enriquecido se refiere a productos cuyo exceso enantiomérico es mayor que aproximadamente 50% de ee, mayor de aproximadamente 75% de ee y mayor de aproximadamente 90% de ee.

El “exceso enantiomérico” o “ee” es el exceso de un enantiómero frente al otro expresado como un porcentaje. Como resultado, puesto que en una mezcla racémica ambos enantiómeros están presentes en cantidades iguales, el exceso enantiomérico es cero (0% de ee). Sin embargo, si un enantiómero estaba enriquecido de modo que constituye 95% del producto, entonces el exceso enantiomérico sería 90% de ee (la cantidad del enantiómero enriquecido, 95%, menos la cantidad del otro enantiómero, 5%).

“Enantioméricamente puro” se refiere a productos cuyo exceso enantiomérico es 100% de ee.

“Diastereoisómero” se refiere a un compuesto que tiene al menos dos centros quirales.

“Exceso diastereoisomérico” o “ed” es el exceso de un diastereoisómero frente a los otros expresado como un porcentaje.

“Distereoisoméricamente puro” se refiere a productos cuyo exceso diastereoisomérico es 100% de ed.

“Semivida” (o “semividas”) se refiere al tiempo necesario para que la mitad de una cantidad de una sustancia se convierta en otra especie químicamente distinta in vitro o in vivo.

“Halogeno-“ o “halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

“Heteroátomo” se refiere a un átomo de nitrógeno, azufre u oxígeno.

“Átomos miembros” se refiere al átomo o átomos que forman una cadena o anillo. Cuando hay más de un átomo miembro presente en una cadena y dentro de un anillo, cada átomo miembro está covalentemente unido a un átomo miembro adyacente en la cadena o anillo. Los átomos que componen un grupo sustituyente en una cadena o anillo no son átomos miembros en la cadena o anillo.

“Oxo” se refiere al grupo sustituyente =O.

“Farmacéuticamente aceptable” se refiere a los compuestos, materiales, composiciones y formas farmacéuticas que, basado en el criterio médico, son adecuados para usar en contacto con tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, u otro problema o complicación, en proporción con una relación beneficio/riesgo razonable.

- 5 Los compuestos dentro de la invención pueden encontrarse en dos o más formas tautómeras; todas dichas formas tautómeras están incluidas dentro del alcance de la invención.

La invención proporciona además una composición farmacéutica (también denominada formulación farmacéutica) que comprende un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable y uno o más excipientes (denominados también vehículos y/o diluyentes en la técnica farmacéutica). Los excipientes son aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudiciales para su receptor (es decir, el paciente).

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende mezcla (o combinar) un compuesto de fórmula (I) o sus sal con al menos un excipiente,

15 Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma farmacéutica unitaria que contiene una cantidad predeterminada del principio activo por dosis unitaria. Dicha unida puede contener una dosis terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) o su sal o una fracción de una dosis terapéuticamente eficaz de modo que se pueden administrar múltiples dosis farmacéuticas unitarias en un momento dado para lograr la dosis terapéuticamente eficaz deseada. Las formulaciones farmacéuticas unitarias preferidas son las que contienen una dosis o subdosis diaria, como se ha citado anteriormente en la presente memoria, o una fracción adecuada de las mismas, de un principio activo. Además, dichas composiciones farmacéuticas se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia.

Las composiciones farmacéuticas se pueden adaptar para la administración por cualquier ruta adecuada, por ejemplo, por las vías oral (que incluye bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (que incluye bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Dichas composiciones se pueden preparar por cualquier método conocido en la técnica de la farmacia, por ejemplo, asociando el principio activo con el o los excipientes.

Cuando está adaptada para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden ser en unidades discretas tales como comprimidos o cápsulas; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o cremas comestibles; emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite. El compuesto de la invención o su sal o la composición farmacéutica de la invención se puede incorporar también en un caramelo, una oblea y/o formulación de tira para la lengua para la administración como un medicamento de “disolución rápida”.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente fármaco activo se puede combinar con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable, no tóxico, oral, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos o gránulos se preparan moliendo el compuesto a un tamaño fino adecuado y mezclando con un vehículo farmacéutico molido de forma similar tal como un hidrato de carbono comestible, como, por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes agentes de sabor, conservantes, dispersantes y colorantes.

Las cápsulas se hacen preparando una mezcla en polvo, como se ha descrito antes, y llenando las vainas de gelatina o no gelatinosas formadas. Se pueden añadir deslizantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato magnésico, estearato de calcio, polietilenglicol sólido a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. También se puede añadir un agente disgregante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato sódico, para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

Además, cuando se desea o es necesario, se pueden incorporar en la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto, alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas farmacéuticas incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato magnésico, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico, y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano, y similares.

Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o por doble compresión, añadiendo un lubricante y disgregante y comprimiendo en comprimidos. Una mezcla en polvo se prepara mezclando el compuesto, adecuadamente molido, con un diluyente o base como se ha descrito antes, y opcionalmente con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa y alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, una solución retardante tal como parafina, un acelerador de la resorción tal como una sal cuaternaria, y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo se puede granular humectando con un aglutinante tal como jarabe,

5 pasta de almidón, mucílago de goma arábica, o soluciones de materiales celulósicos o polímeros y formándolo a través de un tamiz. Como una alternativa a la granulación, la mezcla en polvo se puede pasar por la máquina de formación de comprimidos y las preformas formadas de forma imperfecta resultante se rompen en gránulos. Los gránulos se pueden lubricar para prevenir el pegado a los troqueles de formación de comprimidos, mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada después se comprime en comprimidos. El compuesto o la sal de la presente invención también se puede combinar con un vehículo inerte fluido y comprimir en comprimidos directamente sin pasar por las etapas de granulación o doble compresión. Se puede proporcionar un recubrimiento protector opaco transparente que consiste en un recubrimiento de laca, un recubrimiento de azúcar, o material polimérico, y un recubrimiento de brillo de cera. Se pueden añadir materias colorantes a estos recubrimientos para distinguir las dosificaciones.

15 Los líquidos orales tales como soluciones, jarabes y elixires se pueden preparar en forma de unidad de dosis de modo que una cantidad dada contiene una cantidad predeterminada de principio activo. Los jarabes se pueden preparar disolviendo el compuesto de la invención o su sal en una solución acuosa aromatizada adecuadamente, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular dispersando el compuesto o sal de la invención en un vehículo no tóxico. También se pueden añadir solubilizante y emulsionantes tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de sorbitol polioxietilénicos, conservantes, aditivos de sabor tales como aceite de menta, edulcorantes naturales, sacarina u otros edulcorantes artificiales y similares.

20 Cuando sea adecuado, las formulaciones de unidad de dosificación para la administración oral se pueden microencapsular. La formulación también se puede preparar para prolongar o sostener la liberación como, por ejemplo, por recubrimiento o inmersión del material en partículas en polímeros, ceras o similares. En la presente invención, se prefieren comprimidos o cápsulas para el suministro de la composición farmacéutica.

25 Como se usa en la presente memoria, el término "tratamiento" incluye profilaxis y se refiere a aliviar la afección especificada, eliminando o reduciendo uno o más síntomas de la afección, ralentizando o eliminando el avance de la afección y previniendo o retrasando la reaparición de la afección en un paciente o sujeto previamente aquejado o diagnosticado. La profilaxis (o prevención o retraso del inicio de la enfermedad) típicamente se logra administrando un fármaco en la misma forma o similar que se haría con un paciente con la enfermedad o afección desarrollada.

30 Los presentes compuestos se pueden usar para un método de tratamiento en un mamífero, en especial un ser humano, con al menos una enfermedad a la que se dirigen dichos compuestos. Dicho tratamiento comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables a dicho mamífero, en particular un ser humano. El tratamiento también puede comprender la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables a dicho mamífero, en particular un ser humano.

35 Como se usa en la presente memoria, la expresión "cantidad eficaz" significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que producirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que busca, por ejemplo, un investigador o médico.

40 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa cualquier cantidad que, comparada con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, produce un mejor tratamiento, curación, prevención o mejora de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o una disminución de la velocidad de avance de una enfermedad o trastorno. La expresión también incluye en su alcance, cantidades eficaces para potenciar la función fisiológica normal. Para usar en terapia, las cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de fórmula (I), así como sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden administrar como producto químico bruto. Además, el producto químico se puede presentar como una composición farmacéutica.

45 Aunque para usar en terapia se puede administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como producto químico bruto, típicamente se presenta como el principio activo de una composición o formulación farmacéutica.

50 La cantidad terapéuticamente eficaz precisa de un compuesto o su sal de la invención, dependerá de una serie de factores que incluyen, pero no se limitan a la edad y peso del sujeto (paciente) que se va a tratar, el trastorno preciso que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación/composición farmacéutica y la vía de administración, y finalmente estará a discreción del médico o veterinario que atiende. Típicamente, se dará un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable para el tratamiento, en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (paciente, mamífero) por día y más habitualmente en el intervalo de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal. Las dosis diarias adecuadas pueden ser de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg/día, y preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg/día. Esta cantidad se puede dar en una sola dosis al día o en una serie (tal como 2, 3, 4, 5 o más) de subdosis al día, de modo que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad eficaz de una sal del mismo farmacéuticamente aceptable se puede determinar como una proporción de la cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) por sí mismo. Dosis similares serían adecuadas para el tratamiento (incluyendo la profilaxis) de otras afecciones citadas en la presente

memoria para el tratamiento. En general, la determinación de dosis adecuada la puede conseguir fácilmente un experto en la técnica médica o de farmacia.

Combinaciones

5 Cuando se administra un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento del cáncer, el término "coadministración" y sus derivados como se usan en la presente memoria, significan la administración simultánea o cualquier forma de administración separada secuencial de un compuesto inhibidor de FAS, como se describe en la presente memoria, y un principio o principios activos adicionales, que se sabe que son útiles en el tratamiento del cáncer, incluyendo el tratamiento de quimioterapia y radiación. La expresión principio o principios activos adicionales, como se usa en la presente memoria, incluye cualquier compuesto o agente terapéutico que se sabe o que demuestra propiedades ventajosas cuando se administra a un paciente que necesite tratamiento para el cáncer. Preferiblemente, si la administración no es simultánea, los compuestos se administran muy próximos entre sí en el tiempo. Además, no importa si los compuestos se administran en la misma forma farmacéutica, p. ej., un compuesto se puede administrar por vía tópica y otro compuesto se puede administrar por vía oral.

15 Típicamente, cualquier agente antineoplásico que tiene actividad frente a un tumor susceptible de ser tratado, se puede coadministrar en el tratamiento del cáncer. Los ejemplos de dichos agentes se pueden encontrar en "Cancer Principles and Practice of Oncology" de V.T. Devita and S. Hellman (editors), 6ª edición (15 de febrero, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Un experto en la técnica podrá discernir que combinaciones de agentes serían útiles basándose en las características particulares de los fármacos y el cáncer implicado. Los agentes antineoplásicos típicos en la presente invención incluyen, pero no se limitan a agentes antimicrotúbulos tales como diterpenoides y alcaloides de la vinca; complejos de coordinación del platino; agentes alquilantes tales como mostazas nitrogenadas, oxazafosforinas, alquilsulfonatos, nitrosoureas y triazenos; agentes antibióticos tales como antraciclinas, actinomicinas y bleomicinas; inhibidores de la topoisomerasa II tales como epipodofilotoxinas; antimetabolitos tales como análogos de purina y pirimidina y compuestos antifolato; inhibidores de la topoisomerasa I tales como camptotecinas; hormonas y análogos hormonales; inhibidores de la ruta de transducción de señales; 20 inhibidores de la angiogénesis no receptores de tirosina quinasa; agentes inmunoterapéuticos; agentes proapoptóticos; e inhibidores de la señalización del ciclo celular. Se proporciona en la presente memoria una lista no limitante de agentes antineoplásicos.

Los ejemplos de un principio o principios activos adicionales para usar en combinación o coadministrado con los presentes compuestos inhibidores de FAS son agentes quimioterapéuticos.

30 Los agentes antimicrotúbulos o antimitóticos son agentes específicos de fase activos contra los microtúbulos de células tumorales durante la fase M o de mitosis del ciclo celular. Los ejemplos de agentes antimicrotúbulos incluyen, pero no se limitan a diterpenoides y alcaloides de la vinca.

Los diterpenoides, que se obtienen de fuentes naturales, son agentes antineoplásicos específicos de fase que operan en las fases G₂/M del ciclo celular. Se cree que los diterpenoides estabilizan la subunidad de β-tubulina de los microtúbulos, uniéndose con esta proteína. Parece entonces que el desmontaje de la proteína es inhibido parando la mitosis y siguiendo la muerte celular. Los ejemplos de diterpenoides incluyen, pero no se limitan a paclitaxel y su análogo docetaxel.

40 El paclitaxel, 5β,20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexa-hidroxitax-11-en-9-ona 4,10-diacetato 2-benzoate 13-éster de (2R,3S)-N-benzoil-3-fenilisoserina; es un producto diterpénico natural aislado del tejo del Pacífico *Taxus brevifolia* y está disponible en el comercio como una solución inyectable TAXOL®. Es un miembro de la familia de los taxanos de terpenos. Fue aislado por primera vez en 1971 por Wani et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 93:2325. 1971), que caracterizó su estructura química por métodos químicos y cristalográficos de rayos X. Un mecanismo para su actividad está relacionado con la capacidad del paclitaxel para unirse a la tubulina, inhibiendo así el crecimiento de las células de cáncer. Schiff et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 77:1561-1565 (1980); Schiff et al., *Nature*, 277:665-667 (1979); Kumar, *J. Biol. Chem.*, 256: 10435-10441 (1981). Para una revisión de la síntesis y actividad antineoplásica de algunos derivados del paclitaxel, véase: D. G. I. Kingston et al., *Studies in Organic Chemistry* vol. 26, titulado "New trends in Natural Products Chemistry 1986", Attaur-Rahman, P.W. Le Quesne, Eds. (Elsevier, Amsterdam, 1986) pág. 219-235.

50 Paclitaxel se ha aprobado para uso clínico en el tratamiento del cáncer de ovario refractario en Estados Unidos (Markman et al., *Yale Journal of Biology and Medicine*, 64:583, 1991; McGuire et al., *Ann. Intern. Med.*, 111:273,1989) y para el tratamiento del cáncer de mama (Holmes et al., *J. Nat. Cancer Inst.*, 83:1797,1991.) Es un candidato potencial para el tratamiento de neoplasmas en la piel (Einzig et al., *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 20:46) y carcinomas de cabeza y cuello (Forastire et al., *Sem. Oncol.*, 20:56, 1990). Los compuestos también muestran potencial para el tratamiento de la enfermedad renal poliquística (Woo et al., *Nature*, 368:750. 1994), cáncer de pulmón y malaria. El tratamiento de pacientes con paclitaxel produce la supresión de la médula ósea (múltiples linajes celulares, Ignoff, R.J. et. al, *Cancer Chemotherapy Pocket Guide*, 1998) relacionado con la duración de la dosis por encima de una concentración umbral (50 nM) (Kearns, C.M. et. al., *Seminars in Oncology*, 3(6) p.16-23, 1995).

- 5 El docetaxel, (2R,3S)-N-carboxi-3-fenilisoserina, éster de N-*terc*-butilo, 13-éster de 5β-20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexahidroxitax-11-en-9-ona 4-acetato 2-benzoate, trihidrato; está disponible en el comercio como una solución inyectable como TAXOTERE®. El docetaxel está indicado para el tratamiento del cáncer de mama. El docetaxel es un derivado semisintético del paclitaxel, es decir preparado usando un precursor natural, la 10-desacetil-baccatina III, extraída de la aguja del tejo europeo. La toxicidad limitante de la dosis del docetaxel es la neutropenia.
- 10 Los alcaloides de la vinca son agentes antineoplásicos específicos de fase derivados de la planta vinca. Los alcaloides de la vinca actúan en la fase M (mitosis) del ciclo celular uniéndose específicamente a la tubulina. Por consiguiente, la molécula de tubulina unida no es capaz de polimerizar en microtúbulos. Se cree que la mitosis es detenida en la metafase, siguiendo la muerte celular. Los ejemplos de alcaloides de la vinca incluyen, pero no se limitan a vinblastina, vincristina y vinorelbina.
- 15 La vinblastina, sulfato de vincalécoblastina, está disponible en el comercio como VELBAN® como una solución inyectable. Aunque tiene posibles indicaciones como terapia de segunda línea de diferentes tumores sólidos, está indicada principalmente en el tratamiento del cáncer testicular y diferentes linfomas que incluyen la enfermedad de Hodgkin; y linfomas linfocíticos e histiocíticos. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis de la vinblastina.
- 20 La vincristina, vincalécoblastina, 22-oxo-, sulfato, está disponible en el comercio como ONCOVIN® como una solución inyectable. La vincristina está indicada para el tratamiento de leucemias agudas y también ha encontrado utilidad en regímenes de tratamiento para linfomas malignos Hodgkin y no Hodgkin. La alopecia y los efectos neurológicos son los efectos secundarios más comunes de la vincristina y en menor medida se produce mielosupresión y efectos de mucositis gastrointestinal.
- 25 La vinorelbina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-C'-norvincalécoblastina [R-(R*,R*)-2,3-dihidroxibutanpдиоato (1:2)(sal)], disponible en el comercio como una solución inyectable de tartrato de vinorelbina (NAVELBINE®), es un alcaloide de la vinca semisintético. La vinorelbina está indicada como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, tales como el cisplatino, en el tratamiento de diferentes tumores sólidos, en particular cánceres de pulmón de células no pequeñas, mama avanzado y de próstata refractario a hormonas. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la vinorelbina.
- 30 Los complejos de coordinación del platino son agentes antineoplásicos no específicos de fase, que son interactivos con el ADN. Los complejos de platino entran en las células tumorales, sufren sustitución por moléculas de agua y forman entrecruzamientos intra e intercadena con el ADN produciendo efectos biológicos adversos al tumor. Los complejos de coordinación del platino incluyen, pero no se limitan a cisplatino y carboplatino.
- 35 El cisplatino, cis-diaminadicloplatino, está disponible en el comercio como PLATINOL® como una solución inyectable. El cisplatino está indicado principalmente en el tratamiento del cáncer testicular y de ovario metastásico y cáncer de vejiga avanzado. Los principales efectos secundarios limitantes de la dosis del cisplatino son la nefrotoxicidad, que se puede controlar por hidratación y la diuresis y ototoxicidad.
- 40 El carboplatino, diamina[1,1-ciclobutano-dicarboxilato(2-)-O,O'], está disponible en el comercio como PARAPLATIN® como una solución inyectable. El carboplatino está indicado principalmente en la primera y segunda línea de tratamiento del carcinoma de ovario avanzado. La supresión de la médula ósea es la toxicidad limitante de la dosis del carboplatino.
- 45 Los agentes alquilantes son agentes antineoplásicos no específicos de fase y electrófilos fuertes. Típicamente, los agentes alquilantes forman enlaces covalentes, por alquilación, con el ADN a través de restos nucleófilos de la molécula de ADN tales como grupos fosfato, amino, sulfhidrilo, hidroxilo, carboxilo e imidazol. Dichos alquilación altera la función de los ácidos nucleicos conduciendo a la muerte celular. Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen, pero no se limitan a mostazas nitrogenadas, tales como ciclofosfamida, melfalán y clorambucilo; sulfonatos de alquilo tales como busulfán, nitrosoureas tales como carmustina; y triazenos tales como decarbazina.
- 50 La ciclofosfamida, 2-óxido de 2-[bis(2-cloroetil)amino]tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina monohidrato, está disponible en el comercio como una solución inyectable o como comprimidos como CYTOXAN®. La ciclofosfamida está indicada como agente solo o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, en el tratamiento de linfomas malignos, mieloma múltiple y leucemias. La alopecia, náuseas, vómitos y leucopenia son los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de la ciclofosfamida.
- 55 El melfalán, 4-[bis(2-cloroetil)amino]-L-fenilalanina, está disponible en el comercio como como una solución inyectable o como comprimidos como ALKERAN®. El melfalán está indicado para el tratamiento paliativo del mieloma múltiple y carcinoma epitelial no resecable del ovario. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más común del melfalán.
- El clorambucilo, ácido 4-[bis(2-cloroetil)amino]bencenobutanoico, está disponible en el comercio como comprimidos LEUKERAN®. El clorambucilo está indicado para el tratamiento paliativo de la leucemia linfática crónica, y linfomas malignos tales como linfosarcoma, linfoma folicular gigante y enfermedad de Hodgkin. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más común del clorambucilo.

El busulfano, dimetanosulfonato de 1,4-butanodiol, está disponible en el comercio como comprimidos MYLERAN®. El busulfano está indicado para el tratamiento paliativo de la leucemia mieloide crónica. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más común del busulfano.

5 La carmustina, 1,3-[bis(2-cloroetil)-1-nitroso]urea, está disponible en el comercio como viales individuales de material liofilizado como BiCNU®. La carmustina está indicada para el tratamiento paliativo como un agente solo o en combinación con otros agentes para los tumores cerebrales, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin y linfomas no Hodgkin. La mielosupresión retardada es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la carmustina.

10 La dacarbazina, 5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamida, está disponible en el comercio como viales individuales de material como DTIC-Dome®. La dacarbazina está indicada para el tratamiento de melanoma maligno metastásico y en combinación con otros agentes para el tratamiento de segunda línea de la enfermedad de Hodgkin. Las náuseas, vómitos y anorexia son los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de la decarbazina.

15 Los antineoplásicos antibióticos son agentes no específicos de fase, que se unen o intercalan en el ADN. Típicamente, dicha acción produce complejos de ADN estables o la rotura de cadena, que altera la función normal de los ácidos nucleicos conduciendo a la muerte celular. Los ejemplos de agentes antineoplásicos antibióticos incluyen, pero no se limitan a actinomycinas tales como dactinomicina, antraciclinas tales como daunorubicina y doxorubicina; y bleomicinas.

La dactinomicina, también conocida como actinomycina D, está disponible en el comercio en forma inyectable como COSMEGEN®. La dactinomicina está indicada para el tratamiento del tumor de Wilm y rhabdomyosarcoma. Las náuseas, vómitos y anorexia son los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de la dactinomycina.

20 La daunorubicina, hidrocloreto de (8S-cis)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi- α -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12-naftacenoquina, está disponible en el comercio como una forma inyectable liposomal como DAUNOXOME® o como una forma inyectable como CERUBIDINE®. La daunorubicina está indicada para inducir remisión en el tratamiento de la leucemia no linfocítica aguda y sarcoma de Kaposi asociado con el VIH. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la daunorubicina.

25 La doxorubicina, hidrocloreto de (8S,10S)-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi- α -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-8-glicolil-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12-naftacenoquina, está disponible en el comercio como una forma inyectable como RUBEX® o ADRIAMYCIN RDF®. La doxorubicina está indicada principalmente para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda y la leucemia mieloblástica aguda, pero también es un componente útil en el tratamiento de algunos tumores sólidos y linfomas. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la doxorubicina.

30

La bleomicina, una mezcla de antibióticos glicopéptidos citotóxicos aislados de una cepa de *Streptomyces verticillus*, está disponible en el comercio como BLENOXANE®. La bleomicina está indicada como tratamiento paliativo, como un agente solo o en combinación con otros agentes, del carcinoma de células escamosas, linfomas y carcinomas testiculares. Las toxicidades pulmonares y cutáneas son los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de la bleomicina.

35

Los inhibidores de topoisomerasa II incluyen, pero no se limitan, epipodofilotoxinas.

Las epipodofilotoxinas son agentes antineoplásicos específicos de fase derivados de la planta mandrágora. Las epipodofilotoxinas afectan típicamente a las células en las fases S y G₂ del ciclo celular formando un complejo ternario con la topoisomerasa II y el ADN produciendo roturas de la cadena de ADN. Se acumulan las roturas de cadena y le sigue la muerte celular. Los ejemplos de epipodofilotoxinas incluyen, pero no se limitan a etopósido y tenipósido.

40

El etopósido, 4'-desmetil-epipodofilotoxina-9-[4,6-O-(R)-etiliden- β -D-glucopiranosido], está disponible en el comercio como una solución inyectable o cápsulas como VePESID® y se conoce habitualmente como VP-16. El etopósido está indicado como un agente solo o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de cánceres testicular y de pulmón de células no pequeñas. La mielosupresión es el efecto secundario más común del etopósido. La incidencia de la leucopenia tiende a ser más grave que la trombocitopenia.

45

El tenipósido, 4'-desmetil-epipodofilotoxina-9-[4,6-O-(R)-teniliden- β -D-glucopiranosido], está disponible en el comercio como una solución inyectable como VUMON® y se conoce habitualmente como VM-26. El tenipósido está indicado como un agente solo o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda en niños. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común del tenipósido. El tenipósido puede inducir tanto leucopenia como trombocitopenia.

50

Los agentes neoplásicos antimetabolitos son agentes antineoplásicos específicos de la fase que actúan en la fase S (síntesis de ADN) del ciclo celular inhibiendo la síntesis de ADN o inhibiendo la síntesis de base púricas y pirimidínicas y limitando de esta forma la síntesis de ADN. Por consiguiente, la fase S no avanza y le sigue la muerte celular. Los ejemplos de agentes neoplásicos antimetabolitos incluyen, pero no se limitan a fluorouracilo, metotrexato, citarabina, mecaptopurina, tioguanina y gemcitabina.

55

El 5-fluorouracilo, 5-fluoro-2,4-(1H,3H)pirimidinadiona, está disponible en el comercio como fluorouracilo. La administración de 5-fluorouracilo conduce a la inhibición de la timidilato sintasa y también se incorpora tanto al ARN como al ADN. El resultado típicamente es la muerte celular. El 5-fluorouracilo está indicado como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de carcinomas de mama, colon, recto, estómago y páncreas. La mielosupresión y mucositis son efectos secundarios limitantes de la dosis del 5-fluorouracilo. Otros análogos de fluoropirimidina incluyen 5-fluoro-desoxiuridina (floxuridina) y monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina.

La citarabina, 4-amino-1-β-D-arabinofuranosil-2 (1H)-pirimidinona, está disponible en el comercio como CYTOSAR-U® y se conoce habitualmente como Ara-C. Se cree que la citarabina presenta especificidad de fase en la fase S inhibiendo la elongación de la cadena de ADN por incorporación terminal de citarabina en la cadena de ADN en crecimiento. La citarabina está indicada como un agente solo o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. Otros análogos de citarabina incluyen la 5-azacitidina y 2',2'-difluorodesoxicitidina (gemcitabina). La citarabina induce leucopenia, trombocitopenia y mucositis.

La mercaptopurina, 1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona monohidrato, está disponible en el comercio como PURINETHOL®. La mercaptopurina presenta especificidad de fase de la célula en la fase S inhibiendo la síntesis de ADN por un mecanismo hasta ahora no especificado. La mercaptopurina está indicada como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. La mielosupresión y mucositis gastrointestinal son efectos secundarios esperados de la mercaptopurina con dosis altas. Un análogo de la mercaptopurina útil es la azatioprina.

La tioguanina, 2-amino-1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona, está disponible en el comercio como TABLOID®. La tioguanina presenta especificidad de fase de la célula en la fase S inhibiendo la síntesis de ADN por un mecanismo hasta ahora no especificado. La tioguanina está indicada como un agente solo o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. La mielosupresión, incluyendo leucopenia, trombocitopenia y anemia, es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la administración de la tioguanina. Sin embargo, se producen efectos secundarios gastrointestinales y pueden ser limitantes de la dosis. Otros análogos de purina incluyen pentostatina, eritrohidroxiniladenina, fosfato de fludarabina y cladribina.

La gemcitabina, monohidrocloruro de 2'-deoxi-2',2'-difluorocitidina (isómero β), está disponible en el comercio como GEMZAR®. La gemcitabina presenta especificidad de fase de la célula en la fase S y mediante bloqueo del avance de las células por el límite G1/S. La gemcitabina está indicada en combinación con el cisplatino en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado y solo en el tratamiento del cáncer pancreático localmente avanzado. La mielosupresión, incluyendo leucopenia, trombocitopenia y anemia, es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la administración de la gemcitabina.

El metotrexato, ácido N-4[[[(2,4-diamino-6-pteridinil)metil]metilamino]benzoil]-L-glutámico, está disponible en el comercio como metotrexato sódico. El metotrexato presenta efectos en fases celulares específicamente en la fase S inhibiendo la síntesis, reparación y/o replicación del ADN, a través de la inhibición de la ácido dihidrofólico reductasa, que es necesaria para la síntesis de nucleótidos de purina y timidilato. El metotrexato está indicado como un agente solo o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento del coriocarcinoma, leucemia meníngea, linfoma no Hodgkin y carcinomas de mama, cabeza, cuello, ovario y vejiga. La mielosupresión (leucopenia, trombocitopenia y anemia) y la mucositis son efectos secundarios esperados de la administración del metotrexato.

Las camptotecinas, que incluyen camptotecina y derivados de camptotecina están disponibles o en desarrollo como inhibidores de topoisomerasa I. Se cree que la actividad citotóxica de las camptotecinas está relacionada con su actividad inhibidora de la topoisomerasa I. Los ejemplos de camptotecinas incluyen, pero no se limitan a irinotecán, topotecán y diferentes formas ópticas de la 7-(4-metilpiperazino-metilen)-10,11-etilendioxi-20-camptotecina descritas más adelante.

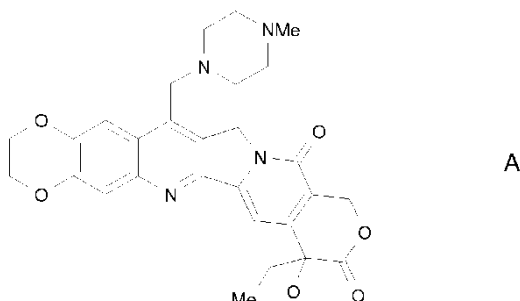
El irinotecán HCl, hidrocloreto de (4S)-4,11-dietil-4-hidroxi-9-[(4-piperidinopiperidino)carbonilo]-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14(4H,12H)-diona, está disponible en el comercio como la solución inyectable CAMPTOSAR®.

El irinotecán es un derivado de la camptotecina que se une, junto con su metabolito activo SN-38, al complejo de topoisomerasa I-ADN. Se cree que la citotoxicidad se produce como resultado a la rotura irreparable de la doble cadena causada por interacción del complejo ternario topoisomerasa I:ADN:irinotecán o SN-38 con enzimas de replicación. El irinotecán está indicado para el tratamiento del cáncer metastásico de colon y recto. Los efectos limitantes de la dosis del irinotecán HCl son la mielosupresión, que incluye neutropenia, y efectos GI, que incluyen diarrea.

El topotecán HCl, monohidrocloruro de (S)-10-[(dimetilamino)metil]-4-etil-4,9-dihidroxi-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14(4H,12H)-diona, está disponible en el comercio como la solución inyectable HYCAMTIN®. El topotecán es un derivado de la camptotecina que se une al complejo de topoisomerasa I-ADN y previene el religado de roturas de cadenas individuales causadas por la topoisomerasa en respuesta a la

tensión torsional de la molécula de ADN. El topotecán está indicado para el tratamiento de segunda línea de carcinoma metastásico del cáncer de ovario y de pulmón de células pequeñas. El efecto secundario limitante de la dosis del topotecán HCl es la mielosupresión, principalmente la neutropenia.

- 5 También tiene interés, el siguiente derivado de camptotecina de fórmula A, actualmente en desarrollo, que incluye la forma de mezcla racémica (R,S) así como los enantiómeros R y S:



A

- 10 conocido con el nombre químico de "7-(4-metilpiperazino-metilen)-10,11-etilendioxi-20(R,S)-camptotecina (mezcla racémica) o "7-(4-metilpiperazino-metilen)-10,11-etilendioxi-20(R)-camptotecina (enantiómero R) o "7-(4-metilpiperazino-metilen)-10,11-etilendioxi-20(S)-camptotecina (enantiómero S). Dichos compuestos así como compuestos relacionados se describen, incluyendo métodos para hacerlos, en las patentes de EE.UU. nº 6.063.923; 5.342.947; 5.559.235; 5.491.237 y solicitud de patente de EE.UU. en trámite nº 08/977.217 presentada el 24 de noviembre, 1997.

- 15 Las hormonas y análogos hormonales son compuestos útiles para tratar cánceres en los que hay una relación entre la o las hormonas y el crecimiento y/o falta de crecimiento del cáncer. Los ejemplos de hormonas y análogos hormonales útiles en el tratamiento del cáncer incluyen, pero no se limitan a adrenocorticosteroides tales como prednisona y prednisolona que son útiles en el tratamiento del linfoma maligno y la leucemia aguda en niños; aminoglutetimida y otros inhibidores de aromatasas tales como anastrozol, letrozol, vorazol, y exemestano útiles en el tratamiento de carcinoma adrenocortical y carcinoma de mama dependiente de hormonas que contiene receptores de estrógenos; protestrinas tales como acetato de megestrol útiles en el tratamiento del cáncer de mama dependiente de hormonas y carcinoma endometrial; estrógenos, andrógenos y antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona y 5 α -reductasas tales como finasterida y dutasterida, útiles en el tratamiento del carcinoma prostático e hipertrofia prostática benigna; antiestrógenos tales como tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, idoxifeno, así como moduladores de receptores de estrógenos selectivos (SERMS) tales como los descritos en las patentes de EE.UU. nº 5.681.835, 5.877.219, y 6.207.716, útiles en el tratamiento del carcinoma de mama dependiente de hormonas y otros cánceres susceptibles; y hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y sus análogos, que estimulan la liberación de hormona luteinizante (LH) y/u hormona estimuladora del folículo (FSH) para el tratamiento del carcinoma prostático, por ejemplo, agonistas y antagonistas de LHRG tales como acetato de goserelina y luprolida.

- 30 El letrozol (nombre comercial Femara) es un inhibidor de aromatasas no esteroideo oral para el tratamiento del cáncer de mama que responde a hormonas, después de cirugía. Los estrógenos son producidos por la conversión de andrógenos por la actividad de la enzima aromatasas. Después los estrógenos se unen a un receptor de estrógenos, que hace que las células se dividan. El letrozol evita que la aromatasas produzca estrógenos por unión reversible, competitiva al hemo de su unidad P450 de citocromo. La acción es específica, y el letrozol no reduce la producción de mineralo- o corticosteroides.

- 35 Los inhibidores de la ruta de transducción de señales son los inhibidores que bloquean o inhiben un proceso químico que produce un cambio intracelular. Como se usa en la presente memoria, este cambio es la proliferación o diferenciación celular. Los inhibidores de transducción de señales útiles en la presente invención, incluyen inhibidores de tirosina quinasa receptoras, tirosina quinasa no receptoras, bloqueadores del dominio SH2/SH3, serina/treonina quinasa, fosfatidilinositol-3 quinasa, señalización de mioinositol, y oncogenes Ras.

- 40 Varias proteína tirosina quinasa catalizan la fosforilación de restos tirosilo específicos en diferentes proteínas implicadas en la regulación del crecimiento celular. Dichas proteína tirosina quinasa se pueden clasificar ampliamente como quinasa receptoras o no receptoras.

- 45 Las tirosina quinasa receptoras son proteínas transmembrana que tienen un dominio de unión de ligando extracelular, un dominio transmembrana y un dominio de tirosina quinasa. Las tirosina quinasa receptoras están implicadas en la regulación del crecimiento celular y en general se denominan receptores de factores de crecimiento. La activación inadecuada o no controlada de muchas de estas quinasa, es decir, actividad del receptor del factor de crecimiento quinasa aberrante, por ejemplo, el exceso de expresión o mutación, se ha mostrado que da como resultado el crecimiento celular no controlado. Por consiguiente, la actividad aberrante de dichas quinasa se ha conectado con el crecimiento de tejido maligno. Por consiguiente, los receptores incluyen, por ejemplo, el receptor

del factor de crecimiento epidérmico (EGFr), receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFr), erbB2, erbB4, receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFr), tirosina quinasa con dominios de homología de factor de crecimiento epidérmico y similar a inmunoglobulina (TIE-2), receptor del factor de crecimiento insulínico-I (IGFI), factor estimulador de la colonia de macrófagos (cfms), BTK, ckit, cmet, receptores de factores de crecimiento de fibroblastos (FGF), receptores de Trk (TrkA, TrkB, y TrkC), receptores de efrina (eph), y el protoncogén RET. Varios inhibidores de receptores de crecimiento están en desarrollo e incluyen antagonistas de ligandos, anticuerpos, inhibidores de tirosina quinasa y oligonucleótidos de sentido contrario. Los receptores de factores de crecimiento y agentes que inhiben la función del receptor del factor de crecimiento se describen, por ejemplo, en Kath, John C., *Exp. Opin. Ther. Patents* (2000) 10(6):803-818; Shawver et al. DDT Vol 2, No. 2 February 1997; y Lofts, F. J. et al., "Growth factor receptors as targets", *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy*, ed. Workman, Paul and Kerr, David, CRC press 1994, London.

Las tirosina quinasas, que no son quinasas receptores de factores de crecimiento se denominan tirosina quinasas no receptoras. Las tirosina quinasas no receptoras útiles en la presente invención, que son diana o potenciales dianas de fármacos antineoplásicos, incluyen cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (quinasa de adhesión focal), tirosina quinasa de Bruton, y Bcr-Abl. Dichas quinasas no receptoras y agentes que inhiben la función de tirosina quinasa no receptora se describen en Sinh, S. y Corey, S.J., (1999) *Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research* 8 (5): 465 - 80; y Bolen, J.B., Brugge, J.S., (1997) *Annual review of Immunology*. 15: 371-404.

Los bloqueadores de dominios SH2/SH3 son agentes que alteran la unión al dominio SH2 o SH3 en una variedad de enzimas o proteínas adaptadoras que incluyen, subunidad p85 de PI3-K, quinasas de la familia Src, moléculas adaptadoras (Shc, Crk, Nck, Grb2) y Ras-GAP. Los dominios SH2/SH3 como dianas para fármacos antineoplásicos se describe en Smithgall, T.E. (1995), *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 34(3) 125-32.

Los inhibidores de serina/treonina quinasa que incluyen bloqueadores de la cascada de MAP quinasas que incluye bloqueadores de Raf quinasas (rafk), quinasa regulada por mitógenos o por señales extracelulares (MEK), y quinasas reguladas por señales extracelulares (ERK); bloqueadores miembros de la familia de proteína quinasas C de PKC (alfa, beta, gamma, epsilon, mu, lambda, iota, zeta), familia de quinasas Ikb (IKKa, IKKb), familia de quinasas PKB, miembros de la familia de quinasas AKT, y quinasas receptores de TGF. Dichas serina/treonina quinasas y sus inhibidores se describen en Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), *Journal of Biochemistry*. 126 (5) 799-803; Brodt, P, Samani, A., y Navab, R. (2000), *Biochemical Pharmacology*, 60. 1101-1107; Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) *Cancer Surveys*. 27:41-64; Philip, P.A., y Harris, A.L. (1995), *Cancer Treatment and Research*. 78: 3-27, Lackey, K. et al., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, (10), 2000, 223-226; patente de EE.UU. nº 6.268.391; y Martinez-Iacaci, L., et al., *Int. J. Cancer* (2000), 88(1), 44-52.

Los inhibidores de miembros de la familia de fosfatidilinositol-3 quinasa que incluyen bloqueadores de PI3-quinasa, ATM, DNA-PK, y Ku también son útiles en la presente invención. Dichos inhibidores se describen en Abraham, R.T. (1996), *Current Opinion in Immunology*. 8 (3) 412-8; Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), *Oncogene* 17 (25) 3301-3308; Jackson, S.P. (1997), *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 29 (7):935-8; y Zhong, H. et al, *Cancer res*, (2000) 60(6), 1541-1545.

También son útiles en la presente invención los inhibidores de la señalización de mioinositol tales como bloqueadores de la fosfolipasa C y análogos de mioinositol. Dichos inhibidores de señalización se describen en Powis, G., y Kozikowski A., (1994) *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy* ed., Paul Workman y David Kerr, CRC press 1994, London.

Otro grupo de inhibidores de la ruta de transducción de señales son inhibidores del oncogén Ras. Dichos inhibidores incluyen inhibidores de la farnesiltransferasa, geranyl-geranyl transferasa, y CAAX proteasas así como oligonucleótidos de sentido contrario, ribozimas e inmunoterapia. Algunos inhibidores se ha mostrado que bloquean la activación de ras en células que contienen ras mutante de tipo natural, actuando así como agentes de antiproliferación. La inhibición del oncogén Ras se describe en Scharovsky, O.G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I. Matar, P. (2000), *Journal of Biomedical Science*. 7(4) 292-8; Ashby, M.N. (1998), *Current Opinion in Lipidology*. 9 (2) 99 - 102; y Bennett, C.F. y Cowser, L.M. *BioChim. Biophys. Acta*, (1999) 1489(1):19-30.

Como se ha mencionado antes, los antagonistas de anticuerpos contra la unión de ligando del receptor quinasa también pueden servir como inhibidores de la transducción de señales. Este grupo de inhibidores de la ruta de transducción de señales incluye el uso de anticuerpos humanizados contra el dominio de unión del ligando extracelular de tirosina quinasas receptores. Por ejemplo, el anticuerpo específicos de EGFR C225 (véase Green, M.C. et al, *Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors, Cancer Treat. Rev.*, (2000), 26(4), 269-286); anticuerpo contra erbB2 Herceptin® (véase "Tyrosine Kinase Signalling in Breast cancer:erbB Family Receptor Tyrosine Kinases", *Breast cancer Res.*, 2000, 2(3), 176-183); y anticuerpo específico contra 2CB VEGFR2 (véase, Brekken, R.A. et al., "Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice", *Cancer Res.* (2000) 60, 5117-5124).

Los inhibidores de la angiogénesis quinasas no receptores también pueden encontrar utilidad en la presente invención. Los inhibidores de la angiogénesis relacionados con VEGFR y TIE2 se han descrito antes en relación con los inhibidores de la transducción de señales (tirosina quinasas tanto receptores como no receptores). La

angiogénesis en general está asociada con la señalización de erbB2/EGFR puesto que los inhibidores de erbB2 y EGFR han mostrado que inhiben la angiogénesis, principalmente la expresión de VEGF. Por lo tanto la combinación de un inhibidor de erbB2/EGFR con un inhibidor de la angiogénesis tiene sentido. Por consiguiente, los inhibidores de tirosina quinasa no receptores se pueden usar en combinación con los inhibidores de erbB2/EGFR de la presente invención. Por ejemplo, anticuerpos anti-VEGF, que no reconocen el VEGFR (la tirosina quinasa receptor), pero se unen al ligando; moléculas pequeñas inhibitoras de integrina ($\alpha_v \beta_3$) que inhibirán la angiogénesis; la endostatina y angiostatina (no RTK) también pueden demostrar ser útiles en combinación con los inhibidores de la familia erb. (Véase Bruns CJ et al. (2000), *Cancer Res.*, 60: 2926-2935; Schreiber AB, Winkler ME, y Derynck R. (1986), *Science*, 232: 1250-1253; Yen L et al. (2000), *Oncogene* 19: 3460-3469).

10 El pazopanib que está disponible en el comercio como VOTRIENT® es un inhibidor de tirosina quinasa (TKI). El pazopanib se presenta como la sal de hidrocloreuro, con el nombre químico monohidrocloreuro de 5-[[4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)metilamino]-2-pirimidinil]amino]-2-metilbencenosulfonamida. El pazopanib está aprobado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado.

15 El bevacisumab que está disponible en el comercio como AVASTIN® es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea VEGF-A. AVASTIN® está aprobado para el tratamiento de diferentes cánceres que incluyen el colorrectal, pulmonar, mama, renal y glioblastomas.

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que se vende como RITUXAN® y MABTHERA®. El rituximab se une a CD20 en linfocitos B y produce la apoptosis celular. El rituximab se administra por vía intravenosa y está aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide y linfoma no Hodgkin de linfocitos B.

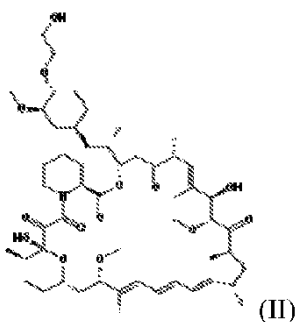
20 El ofatumumab es un anticuerpo monoclonal humano completo que se vende como ARZERRA®. Ofatumumab se une a CD20 en linfocitos B y se usa para tratar la leucemia linfocítica crónica (CLL; un tipo de cáncer de los leucocitos) en adultos que son refractarios al tratamiento con fludarabina (Fludara) y alemtuzumab (Campath).

El trastuzumab (HEREPTIN®) es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al receptor HER2. Su indicación original es cáncer de mama positivo para HER2.

25 El cetuximab (ERBITUX®) es un anticuerpo humano de ratón quimérico que inhibe el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Los inhibidores de mTOR incluyen, pero no se limitan a rapamicina (FK506) y rapálogos, RAD001 o everolimus (Afinitor), CCI-779 o temsirolimus, AP23573, AZD8055, WYE-354, WYE-600, WYE-687 y Pp121.

30 El everolimus se vende como Afinitor® por Novartis y es el derivado 40-O-(2-hidroxietilo) del sirolimus y funciona de forma similar al sirolimus como un inhibidor de mTOR (diana de la rapamicina en mamíferos). Actualmente se usa como un inmunosupresor para prevenir el rechazo del trasplante de órganos y el tratamiento de cáncer de células renales. También se ha llevado a cabo mucha investigación sobre el everolimus y otros inhibidores de mTOR para usar en una serie de cánceres. Tiene la siguiente estructura química (fórmula II) y nombre químico:



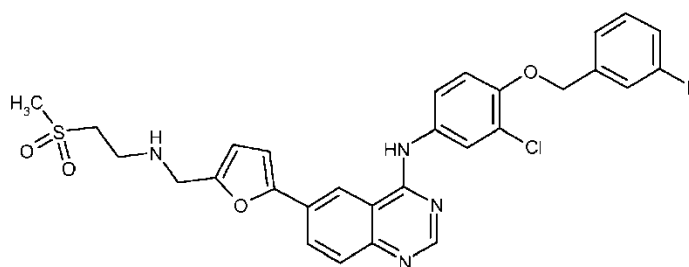
35 dihidroxi-12-[(2R)-1-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxietoxi)-3-metoxiciclohexil]propan-2-il]-19,30-dimetoxi-15,17,21,23,29,35-hexametil-11,36-dioxa-4-azatriciclo[30.3.1.0^{4,9}]hexatriaconta-16,24,26,28-tetraeno-2,3,10,14,20-pentona.

40 El bexaroteno se vende como Targretin® y es un miembro de una subclase de retinoides que activan selectivamente los receptores de retinoide X (RXR). Estos receptores de retinoides tienen distinta actividad biológica de la de los receptores de ácido retinoico (RAR). El nombre químico es ácido 4-[1-(5,6,7,8-tetrahydro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil)etenil]benzoico. El bexaroteno se usa para tratar el linfoma de linfocitos T cutáneos (CTCL, un tipo de cáncer de piel) en personas cuya enfermedad no se podía tratar con éxito con al menos otra medicación.

45 El sorafenib comercializado como Nexavar® es una clase de medicamentos llamados inhibidores de multiquinasa. Su nombre químico es 4-[4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoilamino]fenoxi]-N-metil-piridina-2-carboxamida. El sorafenib se usa para tratar el carcinoma de células renales avanzado (un tipo de cáncer que empieza en los riñones). El sorafenib se usa también para tratar el carcinoma hepatocelular irsecable (un tipo de cáncer de hígado que no se puede tratar con cirugía).

Los agentes usados en los regímenes inmunoterapéuticos también pueden ser útiles en combinación con compuestos de fórmula (I). Hay una serie de estrategias inmunológicas para generar una respuesta inmunitaria contra erbB2 o EGFR. Estas estrategias en general están en el área de las vacunaciones tumorales. La eficacia de los planteamientos inmunológicos se puede mejorar mucho por la inhibición combinada de las rutas de señalización de erbB2/EGFR que usan una molécula pequeña inhibidora. Se encuentra una discusión del planteamiento inmunológico/vacuna tumoral contra erbB2/EGFR en Reilly RT et al. (2000), *Cancer Res.* 60: 3569-3576; y Chen Y, Hu D, Eling DJ, Robbins J, y Kipps TJ. (1998), *Cancer Res.* 58: 1965-1971.

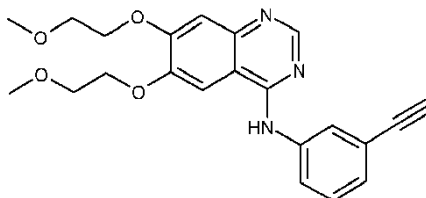
Los ejemplos de inhibidores de erbB incluyen lapatinib, erlotinib y gefitinib. El lapatinib, *N*-(3-cloro-4-[[[3-fluorofenil]metil]oxi]fenil)-6-[5-{{[2-(metilsulfonyl)etil]amino}metil]-2-furanil}-4-quinazolinamina (representado por la fórmula III, como se ilustra), es una molécula pequeña oral potente, inhibidor doble de tirosina quinasas erbB-1 y erbB-2 (EGFR y HER2) que está aprobado en combinación con capectiabina para el tratamiento del cáncer de mama metastásico positivo para HER2.



III

La base libre, sales de HCl, y sales ditosiladas del compuesto de fórmula (III) se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en el documento WO 99/35146, 15 de julio, 1999; y WO 02/02552 publicado el 10 de enero, 2002.

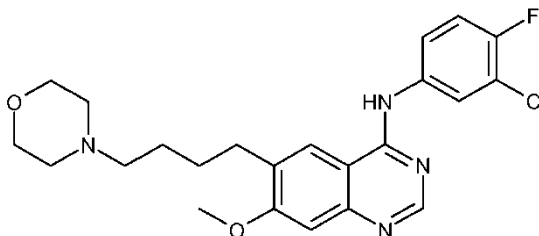
El erlotinib, *N*-(3-etinilfenil)-6,7-bis[[2-(metiloxi)etil]oxi]-4-quinazolinamina disponible en el comercio con el nombre comercial Tarceva) está representado por la fórmula IV, como se ilustra:



IV

La base libre y sal de HCl del erlotinib se puede preparar, por ejemplo de acuerdo con el documento de EE.UU. 5.747.498, ejemplo 20.

El gefitinib, 4-quinazolinamina, *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-[3-(4-morfolin)propoxi] se representa por la fórmula V, como se ilustra:



V

El gefitinib, que está disponible en el comercio con el nombre comercial IRESSA® (Astra-Zeneca) es un inhibidor de erbB-1 que está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, metastásico o avanzado localmente después de fracaso de las quimioterapias tanto basadas en platino como de docetaxel. La base libre, sales de HCl, y sales de diHCl del gefitinib se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos de la solicitud de patente internacional n° PCT/GB96/00961, presentada el 23 de abril, 1996, y

publicada como WO 96/33980 el 31 de octubre, 1996.

El trastuzumab (HEREPTIN®) es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al receptor HER2. Su indicación original es el cáncer de mama positivo para HER2.

5 El cetuximab (ERBITUX®) es un anticuerpo quimérico humano y de ratón que inhibe el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

El pertuzumab (llamado también 2C4, nombre comercial Omnitarg) es un anticuerpo monoclonal. El primero de su clase en una línea de agentes llamados "inhibidores de la dimerización de HER". Mediante la unión al HER2, inhibe la dimerización de HER2 con otros receptores HER, lo cual se cree que produce un crecimiento tumoral ralentizado. El pertuzumab se describe en el documento WO01/00245 publicado el 4 de enero, 2001.

10 El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que se vende como RITUXAN® y MABTHERA®. El rituximab se une a CD20 en linfocitos B y produce la apoptosis celular. El rituximab se administra por vía intravenosa y está aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide y linfoma no Hodgkin de linfocitos B.

15 El ofatumumab es un anticuerpo monoclonal humano completo que se vende como ARZERRA®. Ofatumumab se une a CD20 en linfocitos B y se usa para tratar la leucemia linfocítica crónica (CLL; un tipo de cáncer de los leucocitos) en adultos que son refractarios al tratamiento con fludarabina (Fludara) y alemtuzumab (Campath).

20 Los agentes usados en regímenes proapoptóticos (p. ej., oligonucleótidos de sentido contrario contra bcl-2) también se pueden usar en la combinación de la presente invención. Los miembros de la familia de proteínas Bcl-2 bloquean la apoptosis. La regulación por aumento de bcl-2 se ha asociado, por lo tanto, con la quimiorresistencia. Los estudios han mostrado que el factor de crecimiento epidérmico (EGF) estimula los miembros antiapoptóticos de la familia bcl-2 (es decir, mcl-1). Por lo tanto, las estrategias diseñadas para regular por disminución la expresión de bcl-2 en tumores, ha demostrado beneficio clínico y ahora están en ensayos en fase II/III, en concreto oligonucleótidos de sentido contrario bcl-2 G3139 de Genta bcl-2. Dichas estrategias proapoptóticas que usan la estrategia de oligonucleótidos de sentido contrario para bcl-2 se describen en Water JS et al. (2000), *J. Clin. Oncol.* 18: 1812-1823; y Kitada S et al. (1994), *Antisense Res. Dev.* 4: 71-79.

25 Los inhibidores del ciclo celular inhiben moléculas implicadas en el control del ciclo celular. Una familia de proteína quinasas llamada quinasas dependientes de ciclina (CDK) y su interacción con una familia de proteínas denominadas ciclinas controla el progreso a través del ciclo de células eucariotas. La activación e inactivación coordinada de diferentes complejos de ciclina/CDK es necesaria para el avance normal por el ciclo celular. Están en desarrollo varios inhibidores de la señalización del ciclo celular. Por ejemplo, las quinasas dependientes de ciclina, que incluyen CDK2, CDK4 y CDK6 e inhibidores para las mismas, se describen, por ejemplo, en Rosania et al, *Exp. Opin. Ther. Patents* (2000) 10(2):215-230.

30 En una realización, se proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un agente antineoplásico, tal como uno seleccionado del grupo que consiste en agentes antimicrotúbulos, complejos de coordinación de platino, agentes alquilantes, agentes antibióticos, inhibidores de topoisomerasa II, antimetabolitos, inhibidores de topoisomerasa I, hormonas y análogos hormonales, inhibidores de la ruta de transducción de señales, inhibidores de la angiogénesis tirosina quinasa no receptores, agentes inmunoterapéuticos, agentes proapoptóticos, e inhibidores del ciclo celular; para usar en el tratamiento del cáncer.

Parte experimental

40 Abreviaturas: ac., acuoso; Boc₂O, dicarbonato de di-*terc*-butilo; CDI, 1,1'-carbonildiimidazol; CH₂Cl₂, diclorometano; CHCl₃, cloroformo; CH₃CN, acetonitrilo; Cs₂CO₃, carbonato de cesio; CsF, fluoruro de cesio; d, día(s); DBU, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; DIAD, azodicarboxilato de diisopropilo; DIPEA, diisopropiletilamina; DMF, *N,N*-dimetilformamida; DMSO, dimetilsulfóxido; EDC, hidrocloreuro de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida; Et₂O, éter dietílico; EtOAc, acetato de etilo; EtOH, etanol; h, hora(s); HCl, ácido clorhídrico; HOAc, acético ácido; HOAt, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol; HOBt, 1-hidroxibenzotriazol; K₂CO₃, carbonato potásico; KOAc, acetato potásico; KOCN, cianato potásico; K₃PO₄, fosfato potásico; MeOH, metanol; MgSO₄, sulfato magnésico; min., minuto(s); N₂, nitrógeno gaseoso; NaHCO₃, bicarbonato sódico; NaOAc, acetato sódico; Na₂SO₄, sulfato sódico; NH₄OH, hidróxido amónico; NMP, *N*-metilpirrolidona; PdCl₂(dppf), complejo de 1,1'-*bis*(difenilfosfina)ferroceno-paladio(II)dicloruro·diclorometano; Pd(*P*-*t*-Bu₃)₂, bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio(0); Pd(PPh₃)₄, tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0); PPh₃, trifenilfosfina; *i*-PrOH, alcohol isopropílico; THF, tetrahidrofurano; TFA, ácido trifluoroacético.

Preparación

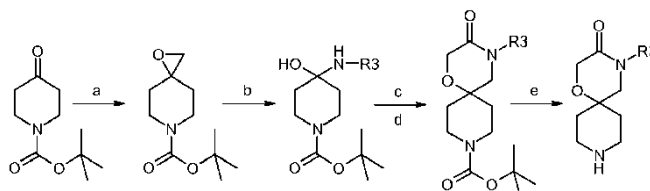
Los derivados descritos en la presente memoria se prepararon por los métodos generales descritos a continuación.

Esquemas/procedimientos experimentales

Una piperidina espirocíclica se puede preparar a partir de piperidinona por la secuencia señalada en el esquema I.

Después de conversión de la piperidinona en el epóxido, la adición de diferentes aminas puede abrir el epóxido para formar aminoalcoholes intermedios. La acilación y ciclación usando un reactivo tal como cloruro de cloroacetilo seguido de eliminación del grupo BOC puede proporcionar entonces la piperidina espirocíclica intermedia.

Esquema I:



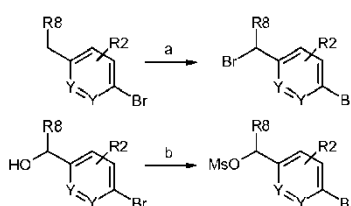
5

Condiciones:

a) yoduro de trimetilsulfoxonio, NaH, DMSO; b) R₃-NH₂, MeOH o EtOH, reflujo; c) cloruro de cloroacetilo, NaHCO₃, THF; d) K₂CO₃, (n-Bu)₄N(HSO₄), NaOH ac., THF; e) HCl, EtOH, dioxano.

10 Cuando no está disponible en el comercio, el bromuro de alquilo intermedio para acoplar con la piperidina espirocíclica se puede preparar por bromación de un precursor funcionalizado (esquema II). Alternativamente, se puede conseguir un alcohol funcionalizado, que después se puede activar como un tosilato o mesilato. Se proporcionan varios ejemplos en la sección experimental que demuestran cómo preparar compuestos intermedios adecuados.

Esquema II:

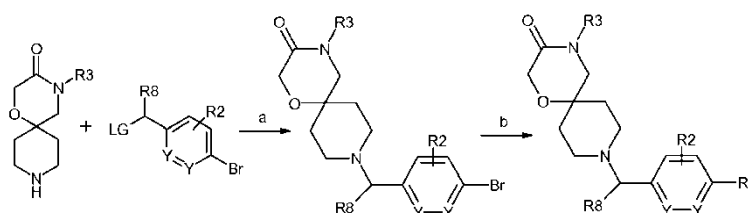


15

Condiciones: a) NBS, AIBN, CCl₄; b) MsCl, Et₃N, CH₃CN.

20 La piperidina espirocíclica después se puede elaborar por alquilación con un reactivo adecuado con un grupo lábil (LG) tal como un bromuro, tosilato o mesilato (esquema III). Después el acoplamiento cruzado de Suzuki con diferentes boronatos de arilo o heteroarilo o ácidos borónicos da los productos finales, que se pueden resolver por cromatografía quiral.

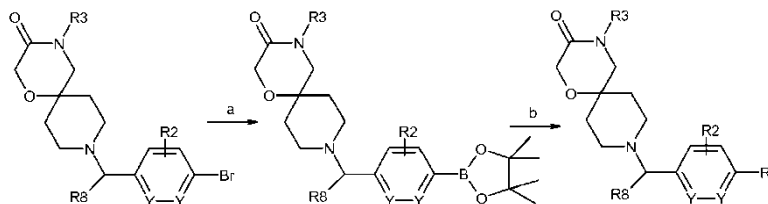
Esquema III:



Condiciones: a) DIPEA, Et₃N o piridina, CH₃CN, 23-90°C; b) R₁-B(OR)₂, PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (cat.), K₂CO₃ ac. dioxano, 100-120°C.

25 Para permitir una mayor flexibilidad en la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki, el bromuro de arilo producido también se puede convertir en el boronato intermedio y después acoplar con diferentes haluros de arilo o heteroarilo para preparar los compuestos diana (esquema IV).

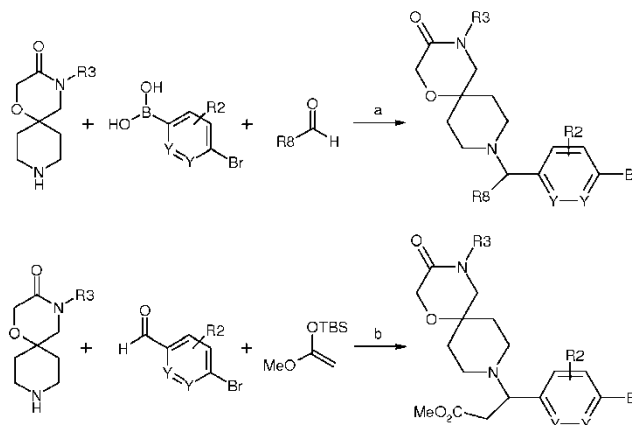
Esquema IV:



Condiciones: a) 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano, PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (cat.), KOAc, dioxano, 100°C; b) R1-Br, PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (cat.), K₂CO₃ ac., dioxano, 100-120°C.

- 5 Están disponibles métodos alternativos para preparar el bromuro de arilo elaborado, algunos de los cuales se resumen a continuación. Se puede usar una reacción de Petasis para acoplar la piridina espirocíclica con un aldehído adecuado y ácido o éster borónico (esquema V; véase, Southwood, TJ; Curry, MC; Hutton, CA, *Tetrahedron* 2006, 62, 236-242 y referencias citadas en el mismo). Para preparar los derivados de β-aminoéster, también se pueden llevar a cabo reacciones de tipo Mannich de aril-aldehídos y acetal de silil-cetena con piperidina espirocíclica.
- 10

Esquema V:

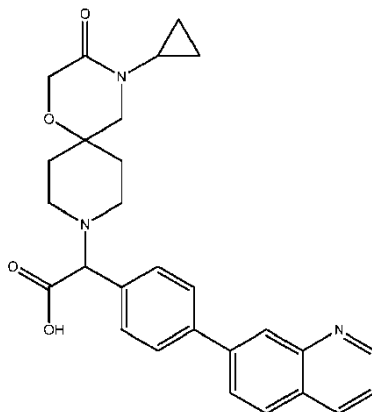


Condiciones: a) CH₂Cl₂, 23°C; b) B(OMe)₃, DMSO, 23°C.

Sección experimental:

15 Ejemplo 1

Ácido 2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(4-(quinolin-7-il)fenil)acético



a) 1-Oxa-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

- 20 Una mezcla de yoduro de trimetilsulfoxonio (50,2 mmol) y dimetilsulfóxido anhidro (DMSO) (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción después se enfrió a 0°C y se añadió hidruro sódico al 60% en aceite

5 mineral (60,2 mmol) en pequeñas porciones a lo largo de varios minutos. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La suspensión blanca resultante se enfrió a 0°C después se trató con 4-oxo-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo sólido (50,2 mmol) en una porción. El baño de hielo se retiró y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió agua helada (150 ml) y la mezcla se extrajo con éter dietílico (3x). Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato sódico) y después se evaporaron a presión reducida para dar un aceite amarillo. El aceite se disolvió en acetato de etilo, se trató en sílice en polvo (~20 g), y se evaporó hasta sequedad. Este se puso en una almohadilla corta de sílice en un embudo de vidrio sinterizado y se lavó con hexanos (500 ml; el filtrado se descartó). Después la almohadilla de sílice se lavó con hexanos/acetato de etilo 2:1. El filtrado se evaporó a vacío para dar el producto del título (6,40 g, 57% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo pálido que solidificó al reposar. MS(ES)+ m/e 214,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,47 (s, 11 H) 1,72 - 1,87 (m, 2 H) 2,69 (s, 2 H) 3,36 - 3,50 (m, 2 H) 3,63 - 3,83 (m, 2 H).

b) 4-[(Ciclopropilamino)metil]-4-hidroxi-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo

15 Un recipiente de reacción sellable se cargó con 1-oxa-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (14,07 mmol), etanol (70 ml) y ciclopropilamina (42,2 mmol). El recipiente se purgó con nitrógeno, se selló y se puso en un baño de aceite a 75°C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (5% metanol en acetato de etilo). Las fracciones adecuadas se concentraron a presión reducida y se secaron para dar el producto del título (3,56 g, 94% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro viscoso. MS(ES)+ m/e 271,4 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,20 (s, 1 H), 3,59 (d, J = 12,6 Hz, 2 H), 3,05 (s ancho, 2 H), 2,16 - 2,00 (m, 2 H), 1,49 - 1,31 (m, 14 H), 0,42 - 0,29 (m, 2 H), 0,24 - 0,13 (m, 2 H).

c) 4-[(Cloroacetil)(ciclopropil)amino]metil]-4-hidroxi-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo

25 Una solución de 4-[(ciclopropilamino)metil]-4-hidroxi-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (329 mmol) en tetrahidrofurano (500 ml) se añadió a una solución enérgicamente agitada de hidrogenocarbonato sódico (3193 mmol) en tetrahidrofurano (500 ml) a 0°C. Se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (332 mmol) a lo largo de 10 min, manteniendo la temperatura a 0°C. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante 2 h, momento en el que se añadió otra parte alícuota de cloruro de cloroacetilo (41,1 mmol). La mezcla se agitó durante 72 h después se filtró para separar el hidrogenocarbonato sódico y el lecho del filtro se lavó con tetrahidrofurano (300 ml) para dar el producto del título bruto. MS(ES)+ m/e 347,1 [M+H]⁺.

d) 4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

30 Una solución de 4-[(cloroacetil)(ciclopropil)amino]metil]-4-hidroxi-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo en tetrahidrofurano (1300 ml) se trató con carbonato potásico (28,8 mmol) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (11,72 mmol), y una solución de hidróxido sódico al 15% p/p (1195 mmol) a lo largo de 4 h. La mezcla se agitó durante la noche y se transfirió a un matraz de separación. La capa acuosa se drenó y la capa orgánica se diluyó con éter de *t*-butilo y metilo (1,5 litros) y se lavó con una mezcla de salmuera y solución acuosa saturada de cloruro amónico de (250 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para dar el producto del título bruto en forma de un gel. MS(ES)+ m/e 311,3 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,14 (s, 2 H), 3,86 (s ancho, 2 H), 3,26 - 3,01 (m, 4 H), 2,84 - 2,70 (m, 1 H), 1,83 (d, J = 12,1 Hz, 2 H), 1,58 - 1,42 (m, 11 H), 0,92 - 0,80 (m, 2 H), 0,74 - 0,58 (m, 2 H).

e) Hidrocloruro de la 4-ciclopropil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona

40 El 4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de 1,1-dimetiletilo se disolvió en etanol (300 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (300 ml), de modo que la temperatura se mantenía baja. Se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido se recogió, se lavó con un poco de etanol y éter dietílico para dar el producto del título (47,1 g, 58%). Las aguas madre se trataron con éter dietílico (1,2 litros), se agitaron durante 30 min, y el sólido se recogió y se secó para dar un rendimiento combinado total de 78% del producto del título (63,69 g) a lo largo de las tres etapas. MS(ES)+ m/e 211,0 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,17 - 8,64 (m, 2 H), 4,04 (s, 2 H), 3,14 (d, J = 13,1 Hz, 2 H), 3,01 - 2,85 (m, 2 H), 2,83 - 2,71 (m, 1 H), 1,96 - 1,83 (m, 2 H), 1,83 - 1,68 (m, 2 H), 0,76 - 0,67 (m, 2 H), 0,64 - 0,55 (m, 2 H).

f) Ácido 2-(4-bromofenil)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acético

50 Una suspensión de hidrocloruro de la 4-ciclopropil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona (8,11 mmol) en diclorometano (20 ml) se trató con solución acuosa de hidróxido sódico 1 N (10 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante una hora, la capa de diclorometano se había vuelto transparente. La mezcla se transfirió a un embudo de separación y se separó la fase orgánica. La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El aceite amarillo resultante se disolvió en diclorometano (20 ml) y se trató con ácido 2-oxoacético monohidrato (8,11 mmol) y ácido (4-bromofenil)borónico (8,11 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 4 días, momento en el que se añadió una cantidad equivalente adicional de ácido 2-oxoacético monohidrato (8,11 mmol). La reacción se dejó agitar durante la noche, momento en el que la suspensión se concentró a vacío. La purificación del residuo por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua con NH₄OH al 0,1%, al 5-

30%) dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (18%). MS(ES)+ m/e 422,9/424,8 [M+H]⁺ (patrón de isótopo de bromuro).

g) Trifluorometanosulfonato de 7-quinolinilo

5 A una suspensión enfriada con baño de hielo de 7-quinolinol (9,44 mmol) y piridina (12,27 mmol) en diclorometano anhidro (DCM) (25,0 ml) se añadió lentamente ácido triflico (10,38 mmol) y la solución oscura resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se lavó con agua, salmuera, y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para dar un sólido marrón claro. La purificación por cromatografía ultrarrápida (hexanos en acetato de etilo al 50%) dio el producto del título (2,43 g, 92% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. MS(ES)+ m/e 277,9 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 7,68 (dd, *J*=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 7,76 (dd, *J*=8,97, 2,65 Hz, 1 H) 8,14 (d, *J*=2,78 Hz, 1 H) 8,24 (d, *J*=9,09 Hz, 1 H) 8,49 - 8,55 (m, 1 H) 9,04 (dd, *J*=4,30, 1,77 Hz, 1 H).

h) 7-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina

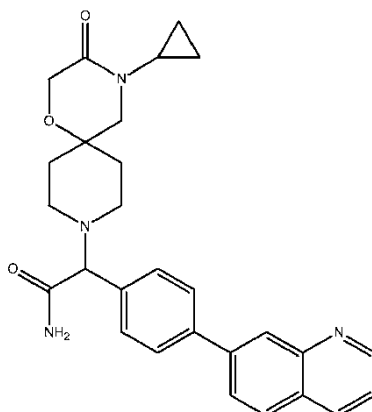
15 Un matraz se cargó con una suspensión de trifluorometanosulfonato de 7-quinolinilo (8,66 mmol), bis(pinacolato)diboro (10,39 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,432 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,433 mmol) y acetato potásico (26,0 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) y se calentó a 100°C durante 2 h. La suspensión oscura resultante se enfrió a temperatura ambiente, se recogió en acetato de etilo, se lavó con agua (2x) y salmuera, se secó (sulfato sódico), y se evaporó hasta un aceite (2,25 g). El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo en hexanos al 10-60%). Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron hasta un aceite que se recogió en diclorometano y se evaporó de nuevo a vacío para dar el producto del título (1,72 g, 74% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo pálido que solidificó al reposar. MS(ES)+ m/e 256,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,34 (s, 12 H) 7,58 (dd, *J*=8,34, 4,04 Hz, 1 H) 7,80 (dd, *J*=8,08, 1,01 Hz, 1 H) 7,93 - 8,00 (m, 1 H) 8,34 (s, 1H) 8,36 - 8,41 (m, 1 H) 8,95 (dd, *J*=4,29, 1,77 Hz, 1 H).

i) Ácido 2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(4-(quinolin-7-il)fenil)acético

25 Una solución de ácido 2-(4-bromofenil)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acético (0,402 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y etanol (0,2 ml) se trató con 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (0,442 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,020 mmol) y solución acuosa de carbonato potásico 2 M (0,602 ml). el recipiente se purgó con nitrógeno, se selló y la reacción se irradió en un microondas Biotage Initiator a 120°C durante 10 min. La solución negra resultante después se diluyó con agua (50 ml) y salmuera (10 ml), y la solución acuosa se extrajo secuencialmente con diclorometano y tetrahidrofurano. Solo la capa de tetrahidrofurano contenía el producto. La capa acuosa se concentró a vacío y el sólido resultante se trituró con etanol. La solución de etanol se filtró y se añadió a la capa de tetrahidrofurano. Esta fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. La purificación del material bruto por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua con NH₄OH al 0,1%, al 10-35%) dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (32%). MS(ES)+ m/e 472,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 2

35 2-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(4-(quinolin-7-il)fenil)acetamida

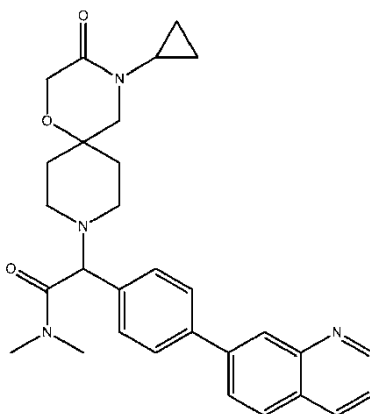


40 a) Una solución de ácido 2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(4-(quinolin-7-il)fenil)acético (0,110 mmol) en diclorometano (0,75 ml) se trató con hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (31,7 mg, 0,165 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (0,441 mmol) a temperatura ambiente. Esta mezcla se agitó durante 10 minutos, momento en el que se añadió bromuro amónico (0,132 mmol) en una porción. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche, momento en el que la solución se diluyó con agua (50 ml) y el pH se ajustó ~10 usando solución de hidróxido amónico al 30% p/v. La capa acuosa se extrajo con diclorometano tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El material bruto se purificó por HPLC de fase inversa

(acetonitrilo/agua con NH_4OH al 0,1%, 25-55%) y después de nuevo por HPLC de fase inversa (acetonitrilo con TFA al 0,1%/agua con TFA al 0,1%, al 5-25%). Las fracciones de producto se combinaron, el pH se ajustó a ~ 10 con hidróxido amónico al 30% p/v, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El producto resultante se suspendió en agua (0,5 ml) y se liofilizó para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (28%). MS(ES)+ m/e 471,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 3

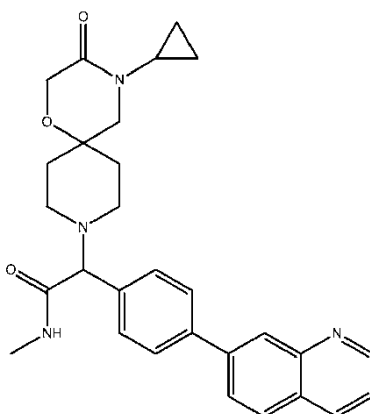
2-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-N,N-dimetil-2-(4-(quinolin-7-il)fenil)acetamida



a) Una solución de ácido 2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(4-(quinolin-7-il)fenil)acético (0,191 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se trató con diisopropiletilamina (0,573 mmol) y cloruro de 2-cloro-1,3-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-3-io (25% en diclorometano, 0,108 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 10 min momento en el que se añadió dimetilamina (2M en THF, 0,286 mmol) en una porción. La reacción se dejó agitar durante la noche, momento en el que se añadieron dimetilamina (50 μl de una solución 2 M en THF) y cloruro de 2-cloro-1,3-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-3-ium (25% en diclorometano, 0,030 ml) adicionales. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos adicionales y después se concentró a vacío. El material bruto se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo con TFA al 0,1%/agua con TFA al 0,1%, al 5-35%). Las fracciones de producto se combinaron, el pH se ajustó a ~ 10 con solución de hidróxido amónico al 30% p/v, y la mezcla se extrajo con diclorometano tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (26%). MS(ES)+ m/e 499,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 4

2-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-N-metil-2-(4-(quinolin-7-il)fenil)acetamida

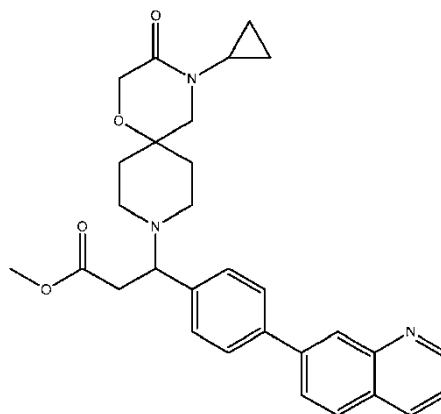


a) Una solución de ácido 2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(4-(quinolin-7-il)fenil)acético (0,191 mmol) en diclorometano (2 ml) se trató con hidrocuro de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,286 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (0,763 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 10 minutos, esta mixture se trató con metanamina (2 M en THF) (0,400 mmol). El recipiente de reacción se selló y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. En este momento se añadió una porción adicional de hidrocuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,15 mmol) y metanamina (2 M en THF) (0,400 mmol) y la solución se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se concentró bajo una corriente de nitrógeno. La purificación del residuo por HPLC de fase inversa (acetonitrilo con TFA al 0,1%/agua

con TFA al 0,1%, 5-35%) y después por cromatografía en gel de sílice (metanol/diclorometano al 0-9%) seguido de liofilización del agua con acetonitrilo al 10% (1 ml) dio el compuesto del título (26%) en forma de un sólido blanco. MS(ES)⁺ m/e 485,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 5

- 5 3-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-3-(4-(quinolin-7-il)fenil)propanoato de metilo



a) 4-Ciclopropil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona

- 10 Una suspensión de hidrocloreto de la 4-ciclopropil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona (8,11 mmol) en diclorometano (10 ml) se trató con NaOH ac. 1 N (10,00 mmol). La mezcla bifásica se agitó durante 1 hora, momento en el que la capa orgánica turbia se había vuelto transparente. El contenido del matraz se diluyó más con agua (50 ml) y diclorometano (50 ml) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (80%). MS(ES)⁺ m/e 211,2 [M+H]⁺.

b) 3-(4-Bromofenil)-3-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)propanoato de metilo

- 15 Siguiendo el procedimiento de Tanaka, et al. (*Eur. J. Org. Chem.* 2009, 1148-1151), una solución de 4-ciclopropil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona (1,427 mmol) en dimetilsulfóxido (7 ml) se trató con 4-bromobenzaldehído (2,140 mmol), terc-butyl((1-metoxivinil)oxi)dimetilsilano (2,140 mmol) y borato de trimetilo (2,85 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, momento en el que la reacción se diluyó lentamente con agua (10 ml) y después se agitó durante 30 minutos adicionales. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a vacío. La purificación del residuo por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos al 0-100%) dio el compuesto del título (28%). MS(ES)⁺ m/e 450,9/453,1 [M+H]⁺ (patrón de isótopo de bromuro).

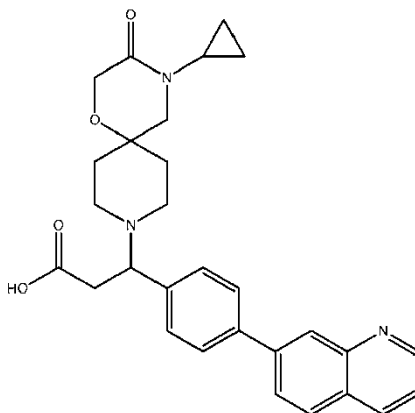
c) 3-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-3-(4-(quinolin-7-il)fenil)propanoato de metilo

- 25 Una solución de 3-(4-bromofenil)-3-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)propanoato de metilo (0,399 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se trató con 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (0,439 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,020 mmol) y solución acuosa de carbonato potásico 2 M (1,196 mmol). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y la reacción se irradió en un microondas Biotage Initiator a 120°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción negra después se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano tres veces. Las capas orgánicas combinadas se trataron con Silicycle Si-tiol (30 mg), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y concentraron a vacío. La purificación del residuo por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua con NH₄OH al 0,1%, al 15-60%) dio el compuesto del título en forma de un aceite amarillo, que posteriormente se liofilizó de 1 ml de agua y después se trituró con hexanos y se secó en una corriente de nitrógeno para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (61 %). MS(ES)⁺ m/e 500,3 [M+H]⁺.

35

Ejemplo 6

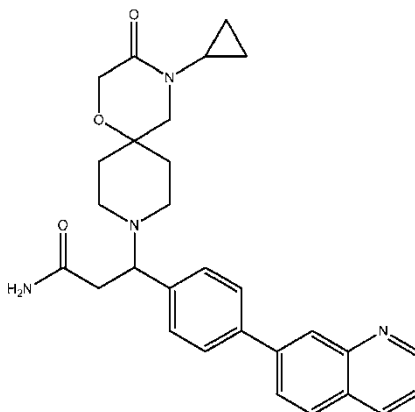
Ácido 3-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-3-(4-(quinolin-7-il)fenil)propanoico



- 5 a) Una solución de 3-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-3-(4-(quinolin-7-il)fenil)propanoato de metilo (0,238 mmol) en etanol (1 ml) se trató con LiOH (0,476 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante cuatro días. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua con NH_4OH al 0,1%, al 15-50%) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (72%). MS(ES)+ m/e 486,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 7

- 10 (-)-3-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-3-(4-(quinolin-7-il)fenil)propanamida



- 15 a) Una solución de ácido 3-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-3-(4-(quinolin-7-il)fenil)propanoico (0,152 mmol) en diclorometano (1 ml) se trató con 4-(dimetilamino)piridina (8,19 μmol), *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (0,183 mmol), y bromuro amónico (0,229 mmol). La mezcla de reacción se selló y se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. Se produjo una conversión mínima del material de partida, por lo que se añadió 4-(dimetilamino)piridina (8,19 μmol) adicional y la reacción se agitó 3 horas a temperatura ambiente, momento en el que la mezcla se diluyó con acetonitrilo (1 ml), y el recipiente de reacción se selló y se agitó a 40°C durante la noche. Se produjo una conversión mínima, de modo que se añadieron hidrocloreto de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (0,183 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (0,457 mmol) y una porción adicional de cloruro amónico (0,229 mmol). La mezcla de reacción se selló y se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. En este momento la reacción se concentró hasta sequedad bajo una corriente de nitrógeno. El material bruto se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo con TFA al 0,1%/agua con TFA al 0,1%, 10-50%). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y el pH de la mezcla resultante se ajustó a ~10 con solución de hidróxido amónico al 30% p/v. Este se concentró a un volumen mínimo a vacío y después se extrajo con diclorometano tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y la concentración a vacío dio el racemato del compuesto del título. La resolución del racemato usando HPLC quiral (Chiralpak AS-H, acetonitrilo:metanol 9:1) seguido de concentración a vacío y liofilización del agua con acetonitrilo al 5% dieron el compuesto del título en forma de un sólido blanco con >99% ee (23% de rendimiento). MS(ES)+ m/e 485,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\alpha_D = -20^\circ$ (c = 0,01, acetonitrilo:metanol 9:1).
- 20
- 25
- 30

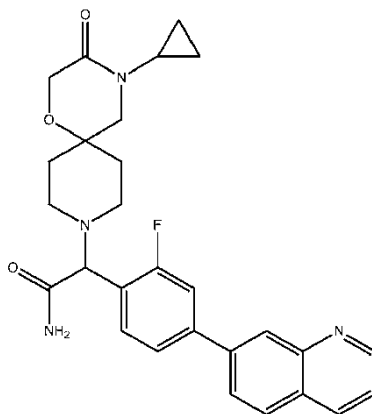
Ejemplo 8

(+)-3-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-3-(4-(quinolin-7-il)fenil)propanamida

- 5 a) A partir del ejemplo 7a, el producto del título se aisló usando HPLC quirral (Chiralpak ASH, acetonitrilo:metanol 9:1) seguido de concentración a vacío y liofilización del agua con acetonitrilo al 5% con >99% ee (23% de rendimiento). MS(ES)+ m/e 485,4 [M+H]⁺. α_D = +21° (c = 0,01, acetonitrilo:metanol 9:1).

Ejemplo 9

(+)-2-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undec-9-il)-2-[2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]acetamida



a) 2-(4-Bromo-2-fluorofenil)-2-hidroxiacetamida

- 10 A una solución de cianuro potásico (49,4 mmol) y cloruro amónico (99 mmol) en agua (15 ml) se añadió 4-bromo-2-fluorobenzaldehído sólido (24,68 mmol) seguido de éter dietílico (30,0 ml). La mezcla de reacción se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante 15 minutos y después la fase acuosa se ajustó a pH=5 por adición lenta de acético ácido glacial (49,4 mmol). La reacción se diluyó con agua después se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con éter (3x). Las capas de éter combinadas se secaron (sulfato sódico) y se concentraron a vacío para dar la cianhidrina intermedia en forma de un aceite amarillo claro. A una solución de la cianhidrina bruta en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (10 ml, 329 mmol). La solución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se diluyó con agua helada (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2x) y salmuera y después se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del título (4,57 g, 73% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo claro. MS(ES)+ m/e 248,1, 250,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 5,06 (d, J=5,05 Hz, 1 H) 6,28 (d, J=5,05 Hz, 1 H) 7,30 - 7,45 (m, 3 H) 7,45 - 7,55 (m, 2 H).

b) 2-(4-Bromo-2-fluorofenil)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undec-9-il)acetamida

- 25 A una solución de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-hidroxiacetamida (14,35 mmol) y trietilamina (43,1 mmol) en acetonitrilo anhidro (50,0 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo solo (20,81 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se añadió trietilamina adicional (43,1 mmol) seguido de hidrocloreuro de 4-ciclopropil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona sólido (15,79 mmol) en una porción. La reacción se calentó a 90°C durante 3 horas y después se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (150 ml) y se agitó durante 1 hora. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua, y después se secaron por succión de aire y después a vacío para dar el compuesto del título (3,53 g, 55% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. MS(ES)+ m/e 440,1, 442,3 [M+H]⁺.

c) (+)-2-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undec-9-il)-2-[2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]acetamida

- 35 Se burbujeó argón a través de una suspensión de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undec-9-il)acetamida (4,61 mmol), 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (5,76 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,138 mmol), y solución acuosa de carbonato potásico 2,0 M (18,44 mmol) en 1,4-dioxano (36,9 ml) durante 10 minutos y después la reacción se calentó a 100°C durante 2 horas. La reacción se enfrió, se trató con sílice en polvo (~10g) y después se evaporó a presión reducida hasta sequedad. La purificación del residuo en gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo, después metanol/acetato de etilo al 10%) seguido de la combinación de las fracciones de producto y concentración hasta un residuo que se recogió en diclorometano, se filtró a través de celite y se concentró a vacío para da el racemato del producto del título (2,27 g, 91% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo claro. MS(ES)+ m/e 489,5 [M+H]⁺. La resolución quirral del racemato por HPLC quirral (Chromegachiral CC4, metanol) dio el producto del título en forma de una espuma amarillo claro (1,0 g, 45%). Este sólido se trituró con 3,3-dimetil-2-butanona (10 ml) caliente con ultrasonidos durante 5 minutos. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente y después los sólidos se filtraron a vacío para dar el

compuesto del título en forma de un sólido blanquecino con 100% ee (770 mg, 34%). MS(ES)⁺ m/e 489,4 [M+H]⁺. $\alpha_D = +43^\circ$ (c = 0,2, metanol).

Ejemplo 10

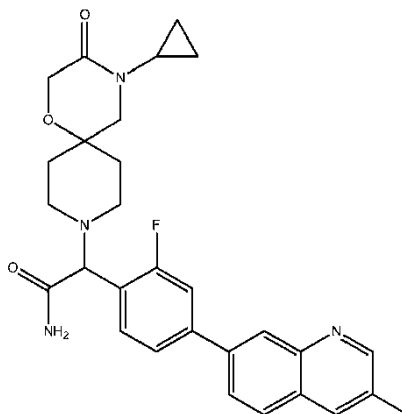
(-)-2-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undec-9-il)-2-[2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]acetamida

5 a) A partir del ejemplo 9c, el producto del título se aisló usando HPLC quiral

(Chromegachiral CC4, metanol) con 99,4% ee (45% de rendimiento). MS(ES)⁺ m/e 489,5 [M+H]⁺. $\alpha_D = -44^\circ$ (c = 0,2, metanol).

Ejemplo 11

(+)-2-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(3-metilquinolin-7-il)fenil)acetamida



10

a) 7-Bromo-3-metilquinolina

Un matraz de fondo redondo de 1 litro, equipado con una barra agitadora, una trampa Dean-Stark para disolventes más pesados que el agua, y un refrigerante, se cargó con 2-amino-4-bromobenzaldehído (20 g, 100 mmol), sulfato sódico (71,0 g, 500 mmol), y ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (4,75 g, 25,00 mmol). Los sólidos se recogieron en cloroformo anhidro (498 ml) y la suspensión se trató con 1-etoxiprop-1-eno (14,39 ml, 130 mmol). La mezcla después se calentó a reflujo con agitación durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se transfirió a un embudo de separación de 2 litros. La solución se extrajo dos veces con 200 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una vez con 200 ml de agua. La capa orgánica se aisló y las capas acuosas se combinaron y se volvieron a extraer dos veces con 100 ml adicionales de diclorometano. Los extractos orgánicos después se mezclaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron hasta un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (metanol:diclorometano al 0,2-1,9%). Las fracciones que contenían el material deseado se mezclaron y concentraron para dar el compuesto del título en forma de un sólido naranja brillante (5,603 g, 25,2 mmol, 25% de rendimiento). MS(ES)⁺ m/e 221,8 [M+H]⁺.

b) (+)-2-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(3-metilquinolin-7-il)fenil)acetamida

25 Una solución de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida (0,223 mmol) en 1,4-dioxano seco (1,5 ml) se trató con bis(pinacolato)diboro (0,268 mmol), acetato potásico (0,499 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,011 mmol). La solución se desgasificó con nitrógeno, se selló y se agitó a 100°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trató con 7-bromo-3-metilquinolina (0,223 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,011 mmol) y solución acuosa de carbonato potásico 2 M (0,669 mmol). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno gaseoso, se selló y se irradió en un microondas Biotage Initiator a 120°C durante 15 minutos. La mezcla negra resultante se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano tres veces. Las capas orgánicas combinadas se trataron con Silicycle Si-tiol (30 mg), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por cromatografía en gel de sílice (metanol/diclorometano al 0-10% seguido de metanol/diclorometano al 30%) y la resolución por HPLC quiral (Chromegachiral CC4, metanol) dieron el compuesto del título con >99% ee (31% de rendimiento). MS(ES)⁺ m/e 503,2 [M+H]⁺. $\alpha_D = +38^\circ$ (c = 0,03, metanol).

35

Ejemplo 12

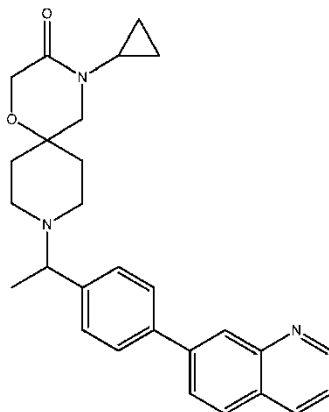
(-)-2-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(3-metilquinolin-7-il)fenil)acetamida

a) A partir del ejemplo 11b, el producto del título se aisló usando HPLC quiral

5 (Chromegachiral CC4, metanol) con >99% ee (31% de rendimiento). MS(ES)⁺ m/e 503,2 [M+H]⁺. $\alpha_D = -36^\circ$ (c = 0,03, metanol).

Ejemplo 13

4-Ciclopropil-9-(1-(4-(quinolin-7-il)fenil)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona



a) 1-Bromo-4-(1-bromoetil)benceno

10 Una solución de 1-(4-bromofenil)etanol (1,492 mmol) en diclorometano (8 ml) a 0°C se trató gota a gota con una solución de tribromuro de fósforo (0,597 mmol) en diclorometano (2 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción después se inactivó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y se agitó durante 2 h. La mezcla bifásica después se diluyó con diclorometano (50 ml) y se separó la capa orgánica de la capa acuosa. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró hasta sequedad a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/hexanos al 0-25%) dio el producto del título (91 mg, 23% de rendimiento) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,97 (d, *J*=6,82 Hz, 3 H) 5,50 (q, *J*=6,82 Hz, 1 H) 7,48 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H) 7,57 (m, *J*=8,59 Hz, 2 H).

b) 9-(1-(4-Bromofenil)etil)-4-ciclopropil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona

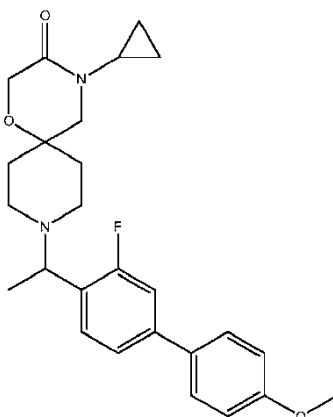
20 Una solución de hidrocloreto de 4-ciclopropil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona (0,341 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,5 ml) se trató con carbonato potásico (0,682 mmol) y 1-bromo-4-(1-bromoetil)benceno (0,341 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un residuo marrón (117 mg, 87%). MS(ES)⁺ m/e 392,9/394,7 [M+H]⁺ (patrón de isótopo de bromuro).

25 c) 4-Ciclopropil-9-(1-(4-(quinolin-7-il)fenil)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona

30 Una solución de 9-[1-(4-bromofenil)etil]-4-ciclopropil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona (0,297 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) se trató con 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (0,329 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ y (0,015 mmol) y solución acuosa de carbonato potásico 2 M (0,892 mmol). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y se selló, y la mezcla se irradió en un microondas Biotage Initiator a 150°C for 20 min. La mezcla negra resultante se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se trataron con Silicycle Si-tiol (20 mg), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol/diclorometano al 4-10%) y después por HPLC de fase inversa (acetonitrilo con TFA al 0,1%/agua con TFA al 0,1%, al 5-35%). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y el pH de la mezcla resultante se ajustó a ~11 con solución de hidróxido amónico al 30% p/v. Esta mezcla se concentró hasta un volumen mínimo a vacío y después se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. La liofilización del semisólido resultante del agua dio el compuesto de título en forma de un sólido blanco (26 mg, 18%). MS(ES)⁺ m/e 442,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 14

4-Ciclopropil-9-(1-(3-fluoro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona



a) 4-Bromo-1-(1-bromoetil)-2-fluorobenceno

- 5 Una solución de 1-(4-bromo-2-fluorofenil)etanol (8,95 mmol) en diclorometano (40 ml) a 0°C se trató gota a gota con una solución de tribromuro de fósforo (3,58 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La solución se concentró hasta un residuo a vacío. La purificación del residuo por cromatografía en gel de sílice (hexanos) dio el compuesto del título en forma de un aceite transparente (1,47 g, 58,3% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,00 (d, *J*=6,82 Hz, 3 H) 5,58 (q, *J*=7,07 Hz, 1 H) 7,47 (dd, *J*=8,34, 1,77 Hz, 1 H) 7,57 - 7,65 (m, 2 H).

b) 9-(1-(4-Bromo-2-fluorofenil)etil)-4-ciclopropil-1-oxa-4,9-diazaespiro [5.5]undecan-3-ona

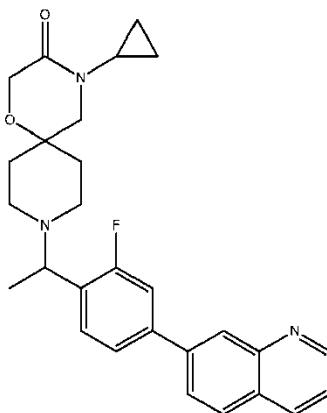
- 15 Una solución de hidrocloreuro de la 4-ciclopropil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona (2,483 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se trató con carbonato potásico (7,45 mmol) y 4-bromo-1-(1-bromoetil)-2-fluorobenceno (2,483 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres días. La solución se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (cinco veces), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (1,01 g, 89%). MS(ES)⁺ *m/e* 411,0/412,9 [M+H]⁺ (patrón de isótopo de bromuro).

c) 4-Ciclopropil-9-(1-(3-fluoro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona

- 20 Una solución de 9-[1-(4-bromo-2-fluorofenil)etil]-4-ciclopropil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona (0,219 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se trató con ácido (4-metoxifenil)borónico (0,241 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (10,94 μmol), y solución acuosa de carbonato potásico 2 M (0,656 mmol). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y se selló, y la mezcla se irradió en un microondas Biotage Initiator a 130°C durante 20 min. La mezcla negra resultante se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se trataron con Silicycle Si-tiol (20 mg), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El material bruto resultante se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo con TFA al 0,1%/agua con TFA al 0,1%, al 15-45%). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y el pH de la mezcla resultante se ajustó a ~10 con solución de hidróxido amónico al 30% p/v. Esta mezcla se concentró a un volumen mínimo a vacío y después se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del sólido resultante por cromatografía en gel de sílice (metanol/diclorometano al 3-10%) dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (46 mg, 45%). MS(ES)⁺ *m/e* 439,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 15

(+)-4-Ciclopropil-9-(1-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona



- 5 a) Una solución de 9-(1-(4-bromo-2-fluorofenil)etil)-4-ciclopropil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona (0,438 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se trató con ácido quinolin-7-ilborónico (0,481 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,022 mmol), y solución acuosa de carbonato potásico 2 M (1,313 mmol). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y se selló, y la mezcla se irradió en un microondas Biotage Initiator a 130°C durante 20 min. La mezcla negra resultante se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo tres veces con diclorometano. La capa acuosa se diluyó más con salmuera (50 ml) y después se extrajo con tetrahidrofurano. Las capas orgánicas se combinaron y se trataron con Silicycle Si-tiol (50 mg), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por cromatografía en gel de sílice (metanol/diclorometano al 4-10%) seguido de resolución del producto por HPLC quiral (columna Lux Cellulose-2, acetonitrilo:metanol 85:15) dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (50 mg, 23%). MS(ES)⁺ m/e 460,2 [M+H]⁺, >99% ee, α_D = +38° (c = 0,02, acetonitrilo:metanol 85:15).

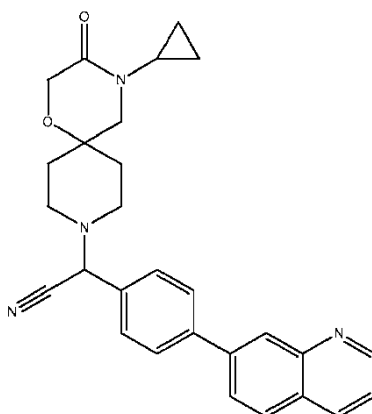
Ejemplo 16

- 15 (-)-4-Ciclopropil-9-(1-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona

a) A partir del ejemplo 15a, el producto del título se aisló usando HPLC quiral (columna Lux Cellulose-2, acetonitrilo:metanol 85:15) seguido de concentración a vacío (51 mg, 24% de rendimiento). MS(ES)⁺ m/e 460,3 [M+H]⁺, >97% ee, α_D = -36° (c = 0,02, acetonitrilo:metanol 85:15).

Ejemplo 17

- 20 2-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(4-(quinolin-7-il)fenil)acetonitrilo



- a) 2-(4-(Quinolin-7-il)fenil)acetonitrilo

- 25 Una solución de 2-(4-bromofenil)acetonitrilo (2,55 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se trató con 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (2,64 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,083 mmol), y solución acuosa de carbonato potásico 2 M (5,10 mmol). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y se selló, y la mezcla se irradió en un microondas Biotage Initiator a 120°C durante 20 min. La mezcla negra resultante se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos al 0-100%) dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (424 mg, 64%). MS(ES)⁺ m/e

245,3 [M+H]⁺.

b) 2-Bromo-2-(4-(quinolin-7-il)fenil)acetonitrilo

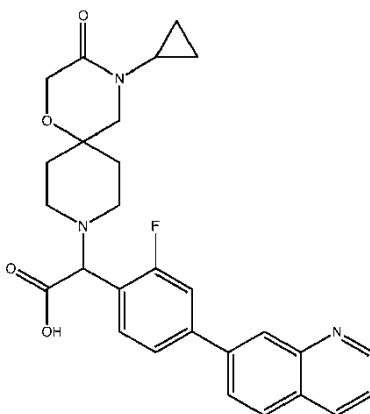
Una solución de 2-(4-(quinolin-7-il)fenil)acetonitrilo (0,409 mmol) en tetracloruro de carbono (2 ml) se desgasificó durante tres minutos con una corriente de nitrógeno. Después la solución se trató con *N*-bromosuccinimida (0,450 mmol) y azobisisobutironitrilo (0,020 mmol). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y se selló y la mezcla se dejó agitar durante la noche en baño de aceite a 75°C. La mezcla de reacción después se cargó directamente en la gel de sílice y se concentró a vacío. La purificación del residuo por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos al 0-80%) dio el compuesto del título (30 mg, 17%). MS(ES)⁺ m/e 322,9/325,0 [M+H]⁺ (patrón de isótopo de bromuro).

10 c) 2-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(4-(quinolin-7-il)fenil)acetonitrilo

Una solución de hidrocloreuro de 4-ciclopropil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona (0,101 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml) se trató con carbonato potásico (0,209 mmol) y 2-bromo-2-(4-(quinolin-7-il)fenil)acetonitrilo (0,070 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, momento en el que se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo tres veces con diclorometano. La capa acuosa se diluyó más con salmuera (25 ml) y se extrajo dos veces con tetrahidrofurano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El material bruto resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol/diclorometano 0-9%). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron a vacío, y se liofilizaron del agua para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (15%). MS(ES)⁺ m/e 453,2 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 18

Ácido 2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)acético



a) Ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro [5.5]undecan-9-il)acético

Una suspensión de hidrocloreuro de la 4-ciclopropil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona (4,05 mmol) en diclorometano (10 ml) se trató con solución acuosa de hidróxido sódico 1 N (5,00 mmol) a temperatura ambiente. Después de una hora, la capa orgánica de la reacción había cambiado de turbia a transparente. La capa acuosa se separó mediante pipeta. A la solución orgánica resultante se añadió ácido 2-oxoacético ácido monohidrato (4,05 mmol) y ácido (4-bromo-2-fluorofenil)borónico (4,05 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante tres días, después de lo cual la solución se concentró hasta sequedad bajo una corriente de nitrógeno. El material bruto resultante se diluyó con acetonitrilo (10 ml) y se transfirió a un vial de microondas. El recipiente de reacción se selló y la mezcla se irradió en un microondas Biotage Initiator a 80°C durante 30 min y después a 100°C durante 30 min. La reacción se concentró hasta sequedad a vacío. El material bruto resultante se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua con NH₄OH al 0,1%, al 10-40%) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (853 mg, 45%). MS(ES)⁺ m/e 441,0/443,1 [M+H]⁺ (patrón de isótopo de bromuro).

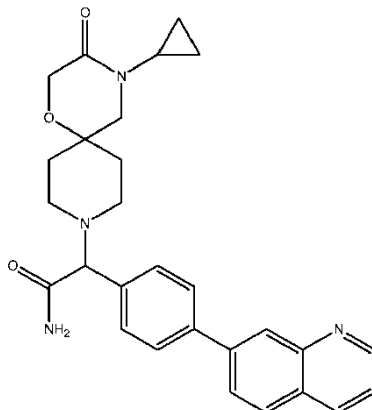
b) Ácido 2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)acético

Una solución de ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acético (0,408 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se trató con 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (0,449 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,020 mmol) y solución acuosa de carbonato potásico 2 M (1,224 mmol). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y se selló, y la mezcla se irradió en un microondas Biotage Initiator a 120°C durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (10 ml), se trató con Silicycle Si-tiol (20 mg), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua con NH₄OH al 0,1%, al 10-40%) seguido de liofilización del agua dio el compuesto del título en

forma de un sólido blanco (134 mg, 63%). MS(ES)+ m/e 490,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 19

(-)-2-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(4-(quinolin-7-il)fenil)acetamida



- 5 a) Una solución de ácido 2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(4-(quinolin-7-il)fenil)acético (0,142 mmol) en diclorometano (1 ml) se trató con hidrocloreuro de la *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (0,213 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (0,568 mmol). Esta mezcla se agitó durante diez minutos momento en el que se añadió bromuro amónico (0,171 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos días. Después la reacción se concentró hasta sequedad bajo una corriente de nitrógeno. El producto bruto resultante se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo con TFA al 0,1%/agua con TFA al 0,1%, al 10-40%). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y el pH de la mezcla resultante se ajustó a ~10 con hidróxido amónico ac. al 30% p/v. Esta mezcla se concentró a un volumen mínimo a vacío y después se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. La resolución del producto por HPLC quiral (Chiralpak IC, acetonitrilo:metanol 1:1) seguido de liofilización del agua (1 ml con acetonitrilo al 5%) dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco con >99% ee (25% de rendimiento). MS(ES)+ m/e 471,3 [M+H]⁺; α_D = -58° (c = 0,05, acetonitrilo-metanol 1:1).
- 10
- 15

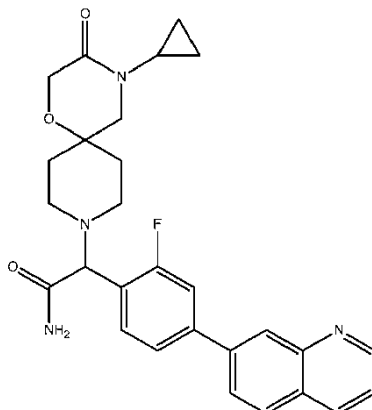
Ejemplo 20

(+)-2-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(4-(quinolin-7-il)fenil)acetamida

- 20 a) A partir del 19a, el producto del título se aisló en forma de un sólido blanco usando HPLC quiral (Chiralpak IC, acetonitrilo:metanol 1:1) seguido de liofilización del agua (con acetonitrilo al 5%) (25% de rendimiento). MS(ES)+ m/e 471,3 [M+H]⁺, >97% ee, α_D = +56° (c = 0,07, acetonitrilo-metanol 1:1).

Ejemplo 21

2-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)acetamida

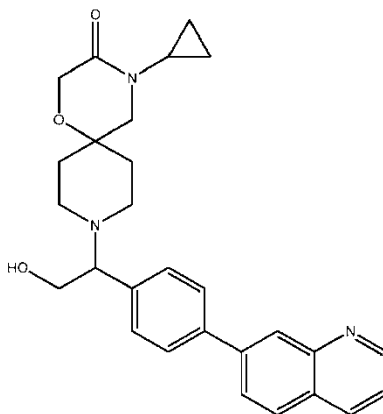


- 25 a) Una solución de ácido 2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)acético (0,257 mmol) en diclorometano (2 ml) se trató con hidrocloreuro de la *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (0,386 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (1,030 mmol) a temperatura ambiente. Esta mezcla se agitó durante 10 minutos momento en el que se añadió bromuro amónico (0,309 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción después se concentró hasta sequedad bajo una corriente de

5 nitrógeno. El producto bruto resultante se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo con TFA al 0,1%/agua con TFA al 0,1%, al 10-40%). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y el pH de la mezcla resultante se ajustó a ~10 con hidróxido amónico ac. al 30% p/v. Esta mezcla se concentró a un volumen mínimo a vacío y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. La liofilización del agua dio el producto del título en forma de un sólido blanco (47 mg, 35%). MS(ES)⁺ m/e 489,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 22

4-Ciclopropil-9-(2-hidroxi-1-(4-(quinolin-7-il)fenil)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona



10 a) Una solución de 4-ciclopropil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona (0,951 mmol) y 2-(4-bromofenil)oxirano (0,951 mmol) en isopropanol (3 ml) se trató con acetato de níquel (II) (0,048 mmol) (véase, *Synlett* 2004, 5, 846-850). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró hasta sequedad a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol/diclorometano al 0-9%). El compuesto intermedio deseado se aisló como una mezcla 1:3 (de acuerdo con la RMN ¹H) de regioisómeros (109 mg, 0,266 mmol total). Esta mezcla se diluyó con 1,4-dioxano (2 ml) y se trató con 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (0,264 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,012 mmol) y solución acuosa de carbonato potásico 2 M (0,720 mmol). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y se selló, y la mezcla se irradió en un microondas Biotage Initiator 120°C durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y su pH se ajustó a 3 usando HCl ac. 1 N. La mezcla acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo para separar las impurezas no polares antes de ajustar el pH de la capa acuosa a ~10 con hidróxido amónico ac. al 30% p/v. La solución básica resultante se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas de diclorometano se combinaron, se trataron con Silicycle Si-tiol (50 mg), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación de la mezcla de regioisómeros por HPLC quiral (columna Chiralpak AS-H, acetonitrilo:metanol 9:1) seguido de HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua con NH₄OH al 0,1%, al 20-50%) dio el compuesto del título racémico como un sólido (13 mg, 3% de rendimiento). MS(ES)⁺ m/e 458,4 [M+H]⁺.

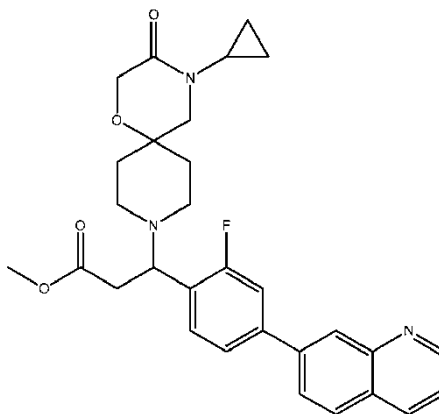
15

20

25

Ejemplo 23

3-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-3-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)propanoato de metilo



a) 3-(4-Bromo-2-fluorofenil)-3-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)propanoato de metilo

30 Una suspensión de hidrocloreto de la 4-ciclopropil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona (4,05 mmol) en diclorometano (10 ml) se trató con NaOH ac. 1 N (10,00 mmol) y se dejó agitar durante 1 h, durante cuyo tiempo la

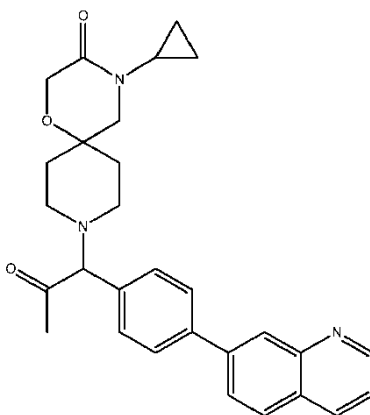
capa orgánica se volvió transparente. La capa orgánica se separó de la capa acuosa, que posteriormente se extrajo con diclorometano 4 veces. Las capas de diclorometano se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. Este residuo resultante se disolvió en dimetilsulfóxido (7 ml) y se trató con 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (6,08 mmol), terc-butil((1-metoxivinil)oxi)dimetilsilano (6,08 mmol) y borato de trimetilo (8,11 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente dos días. En este momento la reacción se inactivó lentamente con agua (20 ml) y se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Después la solución se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol/diclorometano al 0-7%). Las fracciones que contenían el producto deseado se seleccionaron y concentraron a vacío. El aceite resultante se recogió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó tres veces con hidróxido amónico ac. al 30% p/v, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró hasta sequedad a vacío. El aceite resultante se recogió en diclorometano y se concentró hasta sequedad a vacío otra vez para dar el compuesto del título en forma de un aceite transparente (1,148 g, 57% de rendimiento). MS(ES)⁺ m/e 469,2/471,2 [M+H]⁺ (patrón de isótopo de bromuro).

b) 3-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-3-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)propanoato de metilo

Una solución de 3-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)propanoato de metilo (1,924 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) se trató con 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (2,116 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,096 mmol) y solución acuosa de carbonato potásico 2 M (5,77 mmol). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y se selló, y la mezcla se irradió en un microondas Biotage Initiator a 120°C durante 15 min. La mezcla negra resultante se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano tres veces. Las capas orgánicas combinadas se trataron con Silicycle Si-tiol (100 mg), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por cromatografía en gel de sílice (metanol/ diclorometano al 0-7%) dio el compuesto del título en forma de un sólido marrón (802 mg, 72% de rendimiento). MS(ES)⁺ m/e 518,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 24

4-Ciclopropil-9-(2-oxo-1-(4-(quinolin-7-il)fenil)propil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona



a) 1-Bromo-1-(4-bromofenil)propan-2-ona

Una solución de 1-(4-bromofenil)propan-2-ona (1,173 mmol) en tetracloruro de carbono (2,5 ml) se desgasificó con una corriente de nitrógeno durante 5 minutos, momento en el que la solución se trató con *N*-bromosuccinimida (1,291 mmol) y azobisisobutironitrilo (0,059 mmol). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y se selló, y la mezcla se calentó durante la noche a 80°C con agitación. La solución naranja resultante se concentró hasta sequedad a vacío. La purificación del material bruto por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos al 0-35%) dio el compuesto del título (94 mg, 19%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 6,12 (s, 1 H) 7,39 (m, *J*=8,59 Hz, 2 H) 7,62 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H).

b) 9-(1-(4-Bromofenil)-2-oxopropil)-4-ciclopropil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona

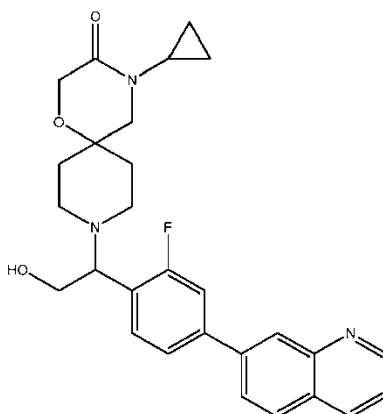
Una solución de 1-bromo-1-(4-bromofenil)propan-2-ona (0,225 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se trató con carbonato potásico (0,676 mmol) e hidrocloreto de la 4-ciclopropil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona (0,237 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, momento en el que se diluyó con agua (50 ml) y salmuera (20 ml). La mezcla acuosa se extrajo 4 veces times con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a vacío para dar el compuesto del título bruto en forma de un sólido marrón. El sólido bruto se usó directamente en la siguiente reacción. MS(ES)⁺ m/e 421,2/423,0 [M+H]⁺ (patrón de isótopo de bromuro).

c) 4-Ciclopropil-9-(2-oxo-1-(4-(quinolin-7-il)fenil)propil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona

Una solución de la 9-(1-(4-bromofenil)-2-oxopropil)-4-ciclopropil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona bruta del ejemplo 24b en 1,4-dioxano (1,5 ml) se trató con 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (0,245 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,0113 mmol), y solución acuosa de carbonato potásico 2 M (0,668 mmol). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y se selló, y la mezcla se irradió en un microondas Biotage Initiator a 120°C durante 15 min. La mezcla negra resultante se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por cromatografía en gel de sílice (metanol/diclorometano al 0-6%) seguido de HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua con NH₄OH al 0,1%, al 20-60%) dio el compuesto del título en forma de un sólido beige (38 mg, 34% de rendimiento a lo largo de las dos etapas). MS(ES)+ m/e 470,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 25

(+) -4-Ciclopropil-9-(1-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-2-hidroxiethyl)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona



a) 2-(4-Bromo-2-fluorofenil)etanol

Una solución de ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acético (4,29 mmol) en complejo de borano-tetrahidrofurano 1 M (20 mmol) se dejó agitar a temperatura ambiente durante tres días. En este momento se añadió una porción adicional de complejo de borano-tetrahidrofurano 1 M (5 mmol) a la reacción. El recipiente de reacción se selló y se agitó a 50°C durante 3 h. La reacción después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se inactivó lentamente por adición de HCl ac. 6 N (5 ml). La mezcla se concentró hasta sequedad a vacío y el material bruto se diluyó con acetato de etilo (200 ml). La mezcla orgánica se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una vez con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró hasta sequedad a vacío. La purificación del residuo por cromatografía en gel de sílice (hexanos, después acetato de etilo/hexanos al 0-60%) dio el compuesto del título en forma de un semisólido (660 mg, 63% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,72 (t, *J*=6,69 Hz, 2 H) 3,52 - 3,65 (m, 2 H) 4,74 (t, *J*=5,43 Hz, 1 H) 7,26 - 7,37 (m, 2 H) 7,47 (dd, *J*=9,73, 1,89 Hz, 1 H).

b) 4-Bromo-2-fluorofenacetato de etilo

Una solución de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)etanol (3,01 mmol) en diclorometano (5 ml) y piridina (10 ml) se trató con 4-(dimetilamino)piridina (0,151 mmol) y anhídrido acético (9,04 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. En este momento la reacción se diluyó con diclorometano (100 ml). La capa orgánica se lavó tres veces con HCl ac. 1 N, una vez con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una vez con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido beige pálido (710 mg, 81% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,96 (s, 3 H) 2,90 (t, *J*=6,44 Hz, 2 H) 4,20 (t, *J*=6,57 Hz, 2 H) 7,26 - 7,43 (m, 2 H) 7,51 (dd, *J*=9,73, 1,89 Hz, 1 H).

c) Acetato de 2-bromo-2-(4-bromo-2-fluorofenil)etilo

Una solución de acetato de 4-bromo-2-fluorofenilo (2,72 mmol) en tetracloruro de carbono (6 ml) se desgasificó con una corriente de nitrógeno durante 5 minutos, momento en el que la solución se trató con *N*-bromosuccinimida (2,99 mmol) y azobisisobutironitrilo (0,272 mmol). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y se selló, y la mezcla se agitó a 80°C durante 8 h, momento en el que la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla resultante se concentró hasta sequedad a vacío. La purificación del material bruto por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos al 0-50%) dio el compuesto del título en forma de un aceite beige (790 mg, 77% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,00 (s, 3 H) 4,57 (dd, *J*=11,62, 7,07 Hz, 1 H) 4,67 (dd, *J*=11,75, 7,20 Hz, 1 H) 5,52 (t, *J*=7,07 Hz, 1 H) 7,45 - 7,55 (m, 1 H) 7,59 - 7,70 (m, 2 H).

d) acetato de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)etilo

Una solución de acetato de 2-bromo-2-(4-bromo-2-fluorofenil)etilo (0,971 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se trató con carbonato potásico (2,91 mmol) e hidrocloreuro de la 4-ciclopropil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona (1,019 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La solución de la reacción después se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo 4 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron 4 veces con agua, 2 veces con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite (385 mg, 76% de rendimiento). MS(ES)⁺ m/e 469,1/471,2 [M+H]⁺ (patrón de isótopo de bromuro).

e) 4-Ciclopropil-9-(1-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-2-hidroxi-etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona

Una solución de acetato de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)etilo (0,345 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) se trató con 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (0,380 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,017 mmol), y solución acuosa de carbonato potásico 2 M (1,035 mmol). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y se selló, y la mezcla se irradió en un microondas Biotage Initiator a 120°C durante 15 min. La mezcla después se concentró hasta sequedad a vacío. El residuo marrón se diluyó con etanol (2 ml) y la solución se agitó en un baño de aceite a 50°C durante la noche, después de lo cual la reacción se concentró hasta sequedad bajo una corriente de nitrógeno. El material bruto se suspendió en agua (50 ml) y se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa acuosa se diluyó más con salmuera (20 ml) y se extrajo una vez más con tetrahidrofurano. Las capas orgánicas (acetato de etilo y tetrahidrofurano) se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por cromatografía en gel de sílice (metanol/diclorometano al 0-6%) y HPLC quiral (Chromegachiral CC₄, metanol) dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco en >98% ee (21 mg, 12% de rendimiento). MS(ES)⁺ m/e 476,1 [M+H]⁺. α_D = +20° (c = 0,04, metanol).

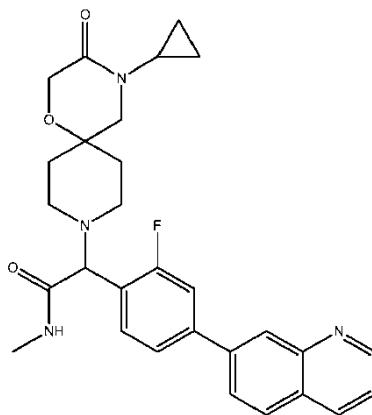
Ejemplo 26

(-)-4-Ciclopropil-9-(1-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-2-hidroxi-etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona

a) A partir del ejemplo 25e, el producto del título se aisló en forma de un sólido blanco en >98% ee usando HPLC quiral (Chromegachiral CC₄, metanol) seguido de liofilización del agua (1 ml) (20 mg, 11% de rendimiento). MS(ES)⁺ m/e 476,1 [M+H]⁺. α_D = -22° (c = 0,03, metanol).

Ejemplo 27

(+)-2-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-*N*-metilacetamida



30

a) 2-(4-Bromo-2-fluorofenil)-*N*-metilacetamida

Una solución de ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acético (10,56 mmol) en diclorometano (20 ml) se trató con cloruro de oxalilo (31,7 mmol) y dimetilformamida (0,106 mmol). Se observó efervescencia durante cinco minutos. Cuando cesó el burbujeo, la reacción se concentró hasta sequedad a vacío. El aceite resultante se disolvió con diclorometano y se concentró hasta sequedad a vacío. El material después se diluyó con tetrahidrofurano (20 ml) y se trató con metanamina (31,7 mmol) gota a gota. Se observó de nuevo efervescencia. Se formó un precipitado al agitar la reacción a lo largo de un periodo de dos horas. El contenido de la reacción se concentró hasta sequedad a vacío y después se disolvió en una cantidad mínima de metanol. Después se añadió acetato de etilo a esta solución hasta que precipitó un sólido. El precipitado se recogió por filtración a vacío. De una forma similar, se recogieron dos cosechas adicionales de las aguas madre. Los sólidos resultantes se combinaron y se trituraron con diclorometano. La purificación del sólido por cromatografía en gel de sílice (metanol/diclorometano al 0-5%) dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (610 mg, 22% de rendimiento). MS(ES)⁺ m/e 246,0/247,8 [M+H]⁺ (patrón de isótopo de bromuro).

40

b) 2-Bromo-2-(4-bromo-2-fluorofenil)-N-metilacetamida

Una solución de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-N-metilacetamida (2,479 mmol) en tetracloruro de carbono (5 ml) se desgasificó con una corriente de nitrógeno durante 5 minutos, momento en el que la solución se trató con *N*-bromosuccinimida (2,73 mmol) y azobisisobutironitrilo (0,248 mmol). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y se selló, y la mezcla se agitó a 80°C durante la noche. Después de agitar durante la noche, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo con una corriente de nitrógeno durante tres minutos y se trató con *N*-bromosuccinimida (0,56 mmol) y azobisisobutironitrilo (0,124 mmol). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y se selló, y la mezcla se agitó a 80°C durante dos días. La reacción después se dejó enfriar y se concentró hasta sequedad a vacío. La purificación del residuo por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos al 0-50%) dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (296 mg, 33% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,65 (d, *J*=4,55 Hz, 3 H) 5,81 (s, 1 H) 7,49 (dd, *J*=8,59, 1,77 Hz, 1 H) 7,61 (dd, *J*=9,98, 1,89 Hz, 1 H) 7,72 (t, *J*=8,21 Hz, 1 H) 8,49 (s ancho, 1 H).

c) 2-(4-Bromo-2-fluorofenil)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-N-metilacetamida

Una solución de 2-bromo-2-(4-bromo-2-fluorofenil)-N-metilacetamida (0,579 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se trató con carbonato potásico (1,715 mmol) e hidrocloreuro de 4-ciclopropil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona (0,632 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La solución de la reacción después se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua tres veces, dos veces con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por cromatografía en gel de sílice (metanol/diclorometano al 0-6%) dio el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (185 mg, 63% de rendimiento). MS(ES)⁺ m/e 454,0/455,9 [M+H]⁺ (patrón de isótopo de bromuro).

d) (+)-2-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-N-metilacetamida

Una solución de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-N-metilacetamida (0,366 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se trató con 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (0,403 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,018 mmol), y solución acuosa de carbonato potásico 2 M (1,099 mmol). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y se selló, y la mezcla se irradió en un microondas Biotage Initiator a 120°C durante 15 min. La mezcla negra resultante se diluyó con agua (50 ml) y salmuera (20 ml), y se extrajo con diclorometano cuatro veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El material se trituró con hexanos y la solución de hexano se descartó. La purificación del residuo por HPLC quiral (Chromegachiral CC₄, metanol) seguido de liofilización del agua (con 25% de acetonitrilo) dio el compuesto del título en forma de un sólido beige con >98% ee (50 mg, 25% de rendimiento). MS(ES)⁺ m/e 503,1 [M+H]⁺. α_D = +34° (c = 0,04, metanol).

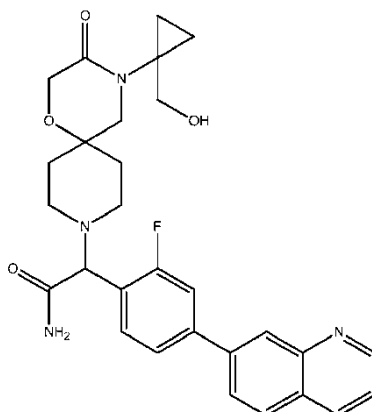
Ejemplo 28

35 (-)-2-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-N-metilacetamida

a) A partir del ejemplo 27d, el producto del título se aisló en forma de un sólido beige con >98% ee usando HPLC quiral (Chromegachiral CC₄, metanol) seguido de liofilización del agua (con 25% de acetonitrilo) (55 mg, 28% de rendimiento). MS(ES)⁺ m/e 503,1 [M+H]⁺. α_D = -34° (c = 0,03, metanol).

Ejemplo 29

40 (+)-2-(2-Fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-2-(4-(1-(hidroximetil)ciclopropil)-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida



a) 1-(((terc-Butildimetilsilil)oxi)metil)ciclopropanamina

A una solución agitada de (1-aminociclopropil)metanol (9,69 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (0,484 mmol), y trietilamina (21,32 mmol) en diclorometano anhidro (25 ml) se añadió cloro(1,1-dimetiletil)dimetilsilano (10,66 mmol). Después de agitar 20 h, la reacción se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro amónico y se extrajo con diclorometano. Los extractos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato magnésico, y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título bruto (1,70 g, 78% de rendimiento) en forma de un líquido incoloro. MS(ES)+ m/e 202,2 [M+H]⁺.

b) 4-(((1-(((terc-Butildimetilsilil)oxi)metil)ciclopropil)amino)metil)-4-hidroxi piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 1-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclopropanamina (10,09 mmol) en etanol absoluto (40 ml) se añadió 1-oxa-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo (9,61 mmol) en una porción. La reacción se calentó a reflujo durante 20 h, después se enfrió y se evaporó sobre sílice. El sólido se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo en hexanos al 30-80%) para dar el producto del título (719 mg, 16% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. MS(ES)+ m/e 415,5 [M+H]⁺.

c) 4-((N-(1-(((terc-Butildimetilsilil)oxi)metil)ciclopropil)-2-cloroacetamido)metil)-4-hidroxi piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución con agitación de 4-(((1-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclopropil)amino)metil)-4-hidroxi piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,688 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (4,22 mmol) en diclorometano anhidro (30 ml) enfriada a 0°C se añadió cloruro de cloroacetilo solo (2,53 mmol). Después de 30 min, la reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato magnésico y se evaporaron sobre sílice. La purificación del sólido por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo en hexanos al 30%) dio el producto del título (742 mg, 85% de rendimiento) en forma de un aceite naranja. MS(ES)+ m/e 491,4 [M+H]⁺.

d) 4-(1-(((terc-Butildimetilsilil)oxi)metil)ciclopropil)-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 4-((N-(1-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclopropil)-2-cloroacetamido)metil)-4-hidroxi piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,511 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) se añadió hidruro sódico al 60% en aceite mineral (3,02 mmol) en una porción. La suspensión se calentó a reflujo durante 1 h y después se enfrió, se inactivó con agua (1 ml), y se evaporó hasta sequedad a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (20-80% acetato de etilo en hexanos) dio el producto del título (450 mg, 64% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. MS(ES)+ m/e 455,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,03 (s, 6 H) 0,76 - 0,98 (m, 13 H) 1,47 (s, 11 H) 1,70 - 1,89 (m, 2 H) 2,90 - 3,18 (m, 2 H) 3,35 (s, 2 H) 3,70 (s ancho, 2 H) 3,85 (s ancho, 2 H) 4,11 (s, 2 H).

e) 4-(1-(Hidroximetil)ciclopropil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona

Una solución de 4-(1-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclopropil)-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de terc-butilo (0,988 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se trató con HCl 4 N en dioxano (8,00 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. Después el contenido de la reacción se concentró hasta sequedad a vacío, momento en el que se determinó que no se había consumido todo el material de partida. El material se suspendió en 1,4-dioxano (2 ml) y se trató con HCl 4 N en dioxano (8,00 mmol). La mezcla se dejó agitar a 50°C durante 2 h, momento en el que el contenido de la reacción se concentró hasta sequedad a vacío. El material se diluyó con diclorometano (5 ml) y se concentró hasta sequedad de nuevo para dar el compuesto del título bruto en forma de una sal de hidrocloreto. El producto bruto se usó directamente en la siguiente etapa. MS(ES)+ m/e 241,0 [M+H]⁺.

f) 2-(4-Bromo-2-fluorofenil)acetamida

A una solución de 4-bromo-1-(bromometil)-2-fluorobenceno (56,0 mmol) en etanol (75,0 ml) y agua (15,0 ml) se añadió cianuro sódico (67,2 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 3 días y después se enfrió y se diluyó con agua. Los sólidos se recogieron, se suspendieron en agua (100 ml) y HCl ac. 6 N (50 ml) durante 1 h, y después se filtró y se secó con succión. Los sólidos recogidos se suspendieron de nuevo en diclorometano, y los sólidos se recogieron y se secaron para dar el producto del título (6,9 g, 52% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. MS(ES)+ m/e 232,1, 233,9 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,43 (s, 2 H) 6,99 (s ancho, 1 H) 7,28 (t, *J*=8,08 Hz, 1 H) 7,36 (dd, *J*=8,34, 2,02 Hz, 1 H) 7,47 (dd, *J*=9,60, 2,02 Hz, 1 H) 7,50 (s ancho, 1 H).

g) 2-Bromo-2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetamida

A una suspensión de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetamida (29,7 mmol) y *N*-bromosuccinimida (37,2 mmol) en tetracloruro de carbono anhidro (85 ml) se añadió 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (1,487 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 4 días. La suspensión resultante se concentró a vacío y el residuo se recogió en salmuera y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se decoloraron con carbón, se filtró a través de una almohadilla corta de celite, y se evaporó hasta un residuo bruto. La

purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo en hexanos al 30%) dio el producto del título (3,60 g, 38% de rendimiento) en forma de un sólido de color crema. MS(ES)+ m/e 310,1, 312,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 5,79 (s, 1 H) 7,48 (dd, J=8,59, 1,77 Hz, 1 H) 7,59 (s ancho, 1 H) 7,61 (dd, J=9,85, 2,02 Hz, 1 H) 7,70 (t, J=8,21 Hz, 1 H) 7,91 (s ancho, 1 H).

5 h) 2-(4-Bromo-2-fluorofenil)-2-(4-(1-(hidroximetil)ciclopropil)-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida

Una solución de 2-bromo-2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetamida (1,037 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se trató con carbonato potásico (2,96 mmol) y el hidrocloreuro de la 4-(1-(hidroximetil)ciclopropil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona bruto del ejemplo 29a. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de la reacción después se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron tres veces con agua, tres veces con salmuera, y después se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a vacío para dar el compuesto del título bruto en forma de un aceite amarillo (500 mg de material 85% puro determinado por RMN ¹H, 91% de rendimiento a lo largo de las dos etapas). MS(ES)+ m/e 470,1/472,0 [M+H]⁺ (patrón de isótopo de bromuro).

15 i) (+)-2-(2-Fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-2-(4-(1-(hidroximetil)ciclopropil)-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida

Una solución de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(4-(1-(hidroximetil)ciclopropil)-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida bruta (85% de pureza) (0,488 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se trató con 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (0,537 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,024 mmol), y solución acuosa de carbonato potásico 2 M (1,464 mmol). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y se selló, y la mezcla se irradió en un microondas Biotage Initiator a 120°C durante 15 min. Se añadieron porciones adicionales de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (0,117 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,012 mmol). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y se selló, y la mezcla se irradió en un microondas Biotage Initiator a 120°C durante 5 min. La mezcla negra resultante se diluyó con agua (50 ml) y salmuera (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se trataron con Silicycle Si-tiol (20 mg), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El sólido resultante se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua con NH₄OH al 0,1%, al 20-60%). Las fracciones que contenían el producto deseado se seleccionaron, se combinaron y se concentraron hasta sequedad a vacío. La purificación adicional por HPLC quiral (Chromegachiral CC₄, metanol) seguido de liofilización del agua (con 25% de acetonitrilo) dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco en >98% ee (43 mg, 16% de rendimiento). MS(ES)+ m/e 519,3 [M+H]⁺. α_D = +47° (c = 0,05, metanol).

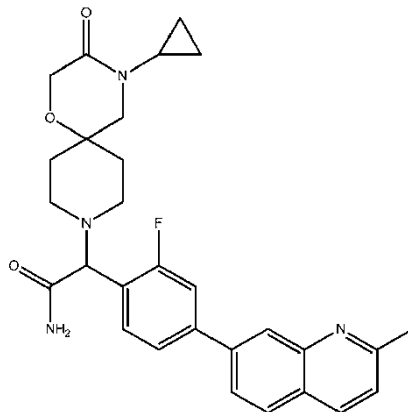
Ejemplo 30

(-)-2-(2-Fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-2-(4-(1-(hidroximetil)ciclopropil)-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida

35 a) A partir del ejemplo 29i, el producto del título se aisló en forma de un sólido blanco con >98% ee usando HPLC quiral (Chromegachiral CC₄, metanol) seguido de liofilización del agua (con 25% de acetonitrilo) (46 mg, 17% de rendimiento). MS(ES)+ m/e 519,3 [M+H]⁺. α_D = -32° (c = 0,05, metanol).

Ejemplo 31

(+)-2-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(2-metilquinolin-7-il)fenil)acetamida



40 a) Una solución de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida (0,341 mmol) en 1,4-dioxano seco (1,5 ml) se trató con bis(pinacolato)diboro (0,409 mmol), acetato potásico (0,499 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,017 mmol). La solución se desgasificó con una corriente de nitrógeno durante tres minutos, momento en el que el recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y se selló, y la mezcla se

5 agitó en un baño de hielo a 100°C durante la noche. En este momento la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 7-bromo-2-metilquinolina (0,341 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,017 mmol), y solución acuosa de carbonato potásico 2 M (1,022 mmol). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y se selló, y la mezcla se irradió en un microondas Biotage Initiator a 120°C durante 15 min. La mezcla negra resultante se diluyó con agua (100 ml) y salmuera (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se trataron con Silicycle Si-tiol (20 mg), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por cromatografía en gel de sílice (metanol/diclorometano al 0-9%) seguido de HPLC quiral (Chromegachiral CC₄, metanol) y liofilización del agua (con 25% de acetonitrilo) dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco con >98% ee (38 mg, 21% de rendimiento). MS(ES)⁺ m/e 503,0 [M+H]⁺. α_D = +48° (c = 0,04, metanol).

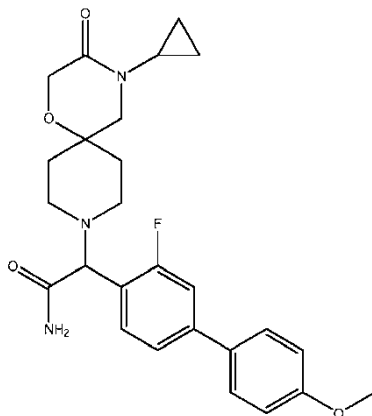
Ejemplo 32

(-)-2-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(2-metilquinolin-7-il)fenil)acetamida

15 a) A partir del ejemplo 31a, el producto del título se aisló en forma de un sólido blanco con >98% ee usando HPLC quiral (Chromegachiral CC₄, metanol) seguido de liofilización del agua (con 25% de acetonitrilo) (38 mg, 21% de rendimiento). MS(ES)⁺ m/e 503,0 [M+H]⁺. α_D = -27° (c = 0,04, metanol).

Ejemplo 33

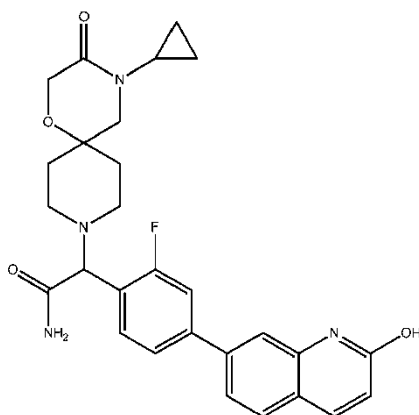
2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(3-fluoro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida



20 a) Una solución de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida (0,341 mmol) en 1,4-dioxano seco (1,5 ml) se trató con ácido (4-metoxifenil)borónico (0,375 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,017 mmol) y solución acuosa de carbonato potásico 2 M (1,022 mmol). La solución se desgasificó con una corriente de nitrógeno durante tres minutos, momento en el que el recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y se selló, y la mezcla se irradió en un microondas Biotage Initiator a 120°C durante 15 min. La mezcla negra resultante se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano tres veces. Las capas orgánicas combinadas se trataron con Silicycle Si-tiol (20 mg), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol/diclorometano al 0-6%) seguido de HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua con NH₄OH al 0,1%, al 20-60%). Las fracciones que contenían el producto deseado se seleccionaron, se combinaron y se concentraron hasta sequedad a vacío. La liofilización del agua del producto (con 25% de acetonitrilo) dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (87 mg, 51% de rendimiento). MS(ES)⁺ m/e 468,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 34

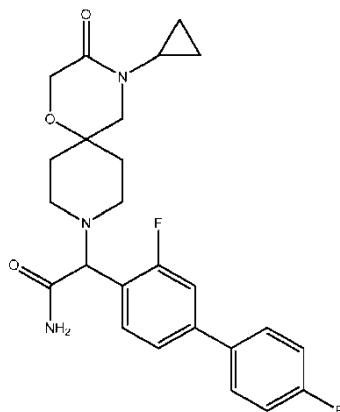
2-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(2-hidroxiquinolin-7-il)fenil)acetamida



- 5 a) Una solución de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida (0,341 mmol) en 1,4-dioxano seco (1,5 ml) se trató con bis(pinacolato)diboro (0,409 mmol), acetato potásico (0,499 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,017 mmol). La solución se desgasificó con una corriente de nitrógeno durante tres minutos, momento en el que el recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y se selló, y la mezcla se calentó en un baño de aceite a 100°C durante la noche. La solución negra se dejó enfriar a temperatura ambiente, momento en el que se añadieron 7-cloroquinolin-2-ol (0,341 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,017 mmol), y solución acuosa de carbonato potásico 2 M (1,022 mmol). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y se selló, y la mezcla se irradió en un microondas Biotage Initiator a 120°C durante 15 min. Debido a la conversión incompleta del material de partida, la solución de la reacción se trató con una porción adicional de aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,017 mmol), momento en el que el recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y se selló, y la mezcla se agitó en un baño de aceite a 100°C durante 60 h. En este punto la reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de tratarla de nuevo con aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,017 mmol), se purgó con nitrógeno, se selló y se agitó en un baño de hielo a 120°C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 ml) y salmuera (10 ml). La mezcla se extrajo cinco veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se trataron con Si-Tiol (100 mg), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol/diclorometano al 0-9%), por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua con NH₄OH al 0,1%, al 20-60%), y por HPLC de fase inversa (acetonitrilo con TFA al 0,1%/agua con TFA al 0,1%, al 5-35%). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y el pH de la mezcla resultante se ajustó a ~10 con hidróxido amónico ac. al 30% p/v. Esta mezcla se concentró a un volumen mínimo a vacío y después se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. La liofilización del agua del producto (con 25% de acetonitrilo) dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (15 mg, 8% de rendimiento). MS(ES)⁺ m/e 505,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 35

2-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(3,4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida

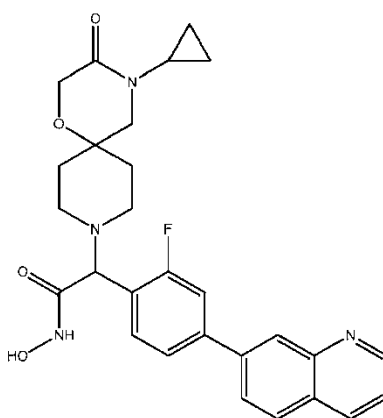


- 30 a) Una solución de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida (0,341 mmol) en 1,4-dioxano seco (1,5 ml) se trató con ácido (4-fluorofenil)borónico (0,375 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,017 mmol) y solución acuosa de carbonato potásico 2 M (1,022 mmol). La solución se

desgasificó con una corriente de nitrógeno durante tres minutos, momento en el que el recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y se selló, y la mezcla se irradió en un microondas Biotage Initiator a 120°C durante 15 min. La mezcla negra resultante se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se trataron con Silicycle Si-tiol (20 mg), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El material bruto se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua con NH₄OH al 0,1%, al 20-65%) y por HPLC de fase inversa (acetonitrilo con TFA al 0,1%/agua con TFA al 0,1%, al 10-50%). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y el pH de la mezcla resultante se ajustó a ~10 con hidróxido amónico ac. al 30% p/v. Esta mezcla se concentró a un volumen mínimo a vacío y después se extrajo con diclorometano tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. La liofilización del agua del producto (con 25% de acetonitrilo) dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (100 mg, 61% de rendimiento). MS(ES)⁺ m/e 456,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 36

(+)-2-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-N-hidroxiacetamida



a) 2-(4-Bromo-2-fluorofenil)acetonitrilo

A una solución de 4-bromo-1-(bromometil)-2-fluorobenceno (56,0 mmol) en etanol (75,0 ml) y agua (15,0 ml) se añadió cianuro sódico (67,2 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 3 días y después se enfrió y se diluyó con agua. Se recogieron los sólidos, se suspendieron en agua (100 ml) y HCl ac. 6 N (50 ml) durante 1 h, y después se filtraron y secaron con succión. Los sólidos recogidos se suspendieron de nuevo en diclorometano, y los sólidos se recogieron y secaron para dar la 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetamida (6,9 g, 52% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. El filtrado de diclorometano se evaporó para dar una mezcla bruta (72% de pureza por LCMS) del producto del título y 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetamida (relación 1,4:1) en forma de un sólido amarillo claro (4,5 g). Una parte de esta mezcla se usó directamente en la siguiente etapa. Producto del título: MS(ES)⁺ m/e 214,0, 216,2 [M+H]⁺.

b) 2-(4-Bromo-2-fluorofenil)acetato de etilo

Una solución de una mezcla bruta (72% de pureza) de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetonitrilo y 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetamida (relación 1,4:1, 2,0 g) en metanol (6 ml) se trató gota a gota con ácido sulfúrico concentrado (4 ml, 75 mmol). El recipiente después se selló, se calentó en un baño de aceite a 80°C, y se agitó durante tres días. En este momento la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó lentamente con agua (50 ml). La mezcla después se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera. La solución orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título bruto en forma de un aceite transparente. El aceite bruto se usó directamente en la siguiente reacción. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,63 (s, 3 H) 3,74 (s, 2 H) 7,34 (t, *J*=8,08 Hz, 1 H) 7,38 - 7,43 (m, 1 H) 7,55 (dd, *J*=9,60, 2,02 Hz, 1 H).

c) 2-Bromo-2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetato de metilo

Una solución del 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetato de metilo bruto del ejemplo 36b en tetracloruro de carbono (15 ml) se desgasificó con una corriente de nitrógeno durante 5 min. Después esta solución se trató con N-bromosuccinimida (10,37 mmol) y azobisisobutironitrilo (0,944 mmol). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y se selló, y la mezcla se agitó en un baño de aceite a 80°C durante la noche. La reacción después se enfrió y se concentró hasta sequedad a vacío. La purificación del residuo por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos al 0-30%) dio el compuesto del título (2,5 g). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,74 (s, 3 H) 6,19 (s, 1 H) 7,47 - 7,58 (m, 2 H) 7,66 (dd, *J*=10,11, 1,77 Hz, 1 H).

d) 2-(4-Bromo-2-fluorofenil)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetato de metilo

Una solución de 2-bromo-2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetato de metilo (7,29 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) se trató con carbonato potásico (19,90 mmol) e hidrocloreuro de la 4-ciclopropil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona (8,31 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos días. La solución de la reacción se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron 5 veces con agua y 3 veces con salmuera. La solución orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El semisólido resultante se diluyó con diclorometano (10 ml) y se concentró hasta sequedad a vacío. Esto se repitió dos veces, momento en el que el sólido resultante se secó con alto vacío durante la noche, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3,05 g, 87% de rendimiento). MS(ES)⁺ m/e 454,8/456,9 [M+H]⁺ (patrón de isótopo de bromuro).

e) 2-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)acetato de metilo

Una solución de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetato de metilo (2,53 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se trató con 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (2,78 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,126 mmol), y solución acuosa de carbonato potásico 2 M (7,58 mmol). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y se selló, y la mezcla se irradió en un microondas Biotage Initiator a 120°C durante 15 min. La mezcla negra resultante se diluyó con agua (100 ml) y salmuera (20 ml) y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por cromatografía en gel de sílice (metanol/diclorometano al 0-5%) dio el producto deseado, que se disolvió con diclorometano y se concentró a vacío tres veces para dar el compuesto del título en forma de un gel marrón (1,21 gramos, 81% de rendimiento). MS(ES)⁺ m/e 504,1 [M+H]⁺.

f) (+)-2-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-*N*-hidroxiacetamida

Una solución de 2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)acetato de metilo (0,560 mmol) en metanol (2 ml) y tetrahydrofurano (2 ml) se trató con hidróxido potásico (1,782 mmol) e hidroxilamina (al 50% p/v en agua, 8,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución de la reacción después se concentró hasta sequedad bajo una corriente de nitrógeno. La purificación del residuo por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua con NH₄OH al 0,1%, al 20-60%) seguido de HPLC quiral (columna Chiralpak AS-H, acetonitrilo:metanol 98:2) y liofilización del agua (con 25% de acetonitrilo) dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (20 mg, 6%). MS(ES)⁺ m/e 504,9 [M+H]⁺, >99% ee, α_D = +17° (c = 0,02, acetonitrilo:metanol 98:2).

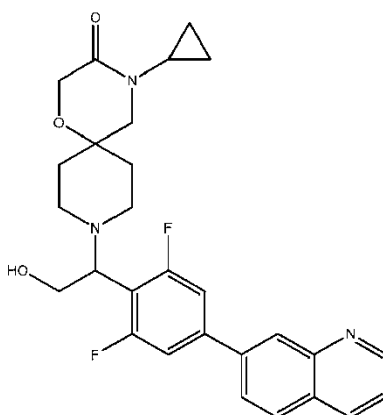
Ejemplo 37

(-)-2-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-*N*-hidroxiacetamida

a) A partir del ejemplo 36f, el producto del título se aisló en forma de un sólido blanco con >98% ee usando HPLC quiral (columna Chiralpak AS-H, acetonitrilo:metanol 98:2) seguido de liofilización del agua (con 25% de acetonitrilo) (21 mg, 7% de rendimiento). MS(ES)⁺ m/e 505,0 [M+H]⁺. α_D = -18° (c = 0,014, acetonitrilo:metanol 98:2).

Ejemplo 38

(+)-4-Ciclopropil-9-(1-(2,6-difluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-2-hidroxietil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona



a) Ácido 2-(4-bromo-2,6-difluorofenil)acético

Una suspensión de 2-(4-bromo-2,6-difluorofenil)acetamida (7,20 mmol) en etanol (10 ml) se trató con solución

acuosa de hidróxido sódico 6 N (90 mmol) a temperatura ambiente. Después el recipiente se agitó en un baño de aceite a 80°C. Después de 1 hora la mezcla de reacción se había vuelto transparente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, momento en el que el pH se ajustó a ~1 con HCl ac. 6 N. Se formó un precipitado blanco, y la solución se concentró hasta un volumen de ~10 ml, momento en el que se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido (837 mg, 41% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,60 (s, 2 H) 7,49 (d, *J*=6,82 Hz, 2 H) 12,82 (s ancho, 1 H).

b) 2-(4-Bromo-2,6-difluorofenil)etanol

Una solución de ácido 2-(4-bromo-2,6-difluorofenil)acético (2,131 mmol) en complejo de borano-tetrahidrofurano (1 M, 20,00 mmol) se agitó en un baño de aceite a 40°C durante dos días. En este momento, el contenido de la se concentró hasta sequedad a vacío. El material se volvió a suspender en agua (50 ml) y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una vez con salmuera, y se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos al 0-50%) dio el compuesto del título en forma de un aceite transparente (330 mg, 58% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,74 (t, *J*=6,82 Hz, 2 H) 3,46 - 3,60 (m, 2 H) 4,83 (t, *J*=5,68 Hz, 1 H) 7,35 - 7,49 (m, 2 H).

c) 4-Bromo-2,6-difluorofenacetato de etilo

Una solución de 2-(4-bromo-2,6-difluorofenil)etanol (1,392 mmol) en diclorometano (2 ml) se trató con piridina (4,00 ml), anhídrido acético (4,18 mmol), y 4-(dimetilamino)piridina (0,070 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres días. En este momento, el contenido de la reacción se concentró a vacío a un volumen mínimo. El material se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, dos veces con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color beige (330 mg, 76% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,95 (s, 3 H) 2,91 (t, *J*=6,32 Hz, 2 H) 4,18 (t, *J*=6,44 Hz, 2 H) 7,47 (d, *J*=7,07 Hz, 2 H).

d) 2-Bromo-2-(4-bromo-2,6-difluorofenil)acetato de etilo

Una solución de 4-bromo-2,6-difluorofenacetato de etilo (1,182 mmol) en tetracloruro de carbono (3 ml) se desgasificó con una corriente de nitrógeno durante 5 min y después se trató con N-bromosuccinimida (1,301 mmol) y azobisisobutironitrilo (0,118 mmol). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y se selló, y la mezcla se agitó en un baño de aceite a 80°C durante la noche. La reacción después se enfrió y se concentró hasta sequedad bajo una corriente de nitrógeno. El material bruto se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó dos veces con agua. Después la capa orgánica se lavó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El producto se disolvió en diclorometano y se concentró de nuevo hasta sequedad a vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (403 mg, 86% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,01 (s, 3 H) 4,55 - 4,70 (m, 2 H) 5,50 (t, *J*=7,45 Hz, 1 H) 7,55 - 7,67 (m, 2 H).

e) 2-(4-Bromo-2,6-difluorofenil)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetato de etilo

Una solución de 2-bromo-2-(4-bromo-2,6-difluorofenil)acetato de etilo (1,013 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se trató con carbonato potásico (3,04 mmol) e hidrocloreuro de la 4-ciclopropil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona (1,115 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de la reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo tres veces con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título bruto en forma de un sólido amarillo (405 mg de material 80% puro calculado por RMN ¹H, 65% de rendimiento). MS(ES)⁺ *m/e* 487,2/489,3 [M+H]⁺ (patrón de isótopo de bromuro).

f) (+)-4-Ciclopropil-9-(1-(2,6-difluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-2-hidroxietil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona

Una solución del 2-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetato de etilo bruto (80% de pureza) (0,361 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se trató con 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (0,397 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,018 mmol), y solución acuosa de carbonato potásico 2 M (1,083 mmol). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y se selló, y la mezcla se irradió en un microondas Biotage Initiator a 120°C durante 15 min. La reacción se enfrió, momento en el que se añadieron porciones adicionales de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (0,08 mmol) y PdCl₂(dppf)-aducto de CH₂Cl₂ (0,006 mmol). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y se selló, y la mezcla se irradió en un microondas Biotage Initiator a 120°C durante 5 min. La mezcla de reacción negra después se concentró a un volumen mínimo (~0,5 ml) bajo una corriente de nitrógeno, momento en el que se diluyó con una mezcla de etanol y agua (2 ml, 1:1). Esta mezcla se agitó en un baño de aceite a 80°C durante la noche. La solución resultante se concentró hasta sequedad bajo una corriente de nitrógeno y después se diluyó con agua (50 ml) y salmuera (20 ml). Esta mezcla acuosa se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se trataron con Silicycle Si-tiol (50 mg), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del

residuo por cromatografía en gel de sílice (metanol/diclorometano al 0-7%) y HPLC quiral (Chromegachiral CC₄, metanol) seguido de liofilización del agua (con 25% de acetonitrilo) dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco con >99% ee (29 mg, 15% de rendimiento). MS(ES)+ m/e 494,1 [M+H]⁺. $\alpha_D = +4^\circ$ (c = 0,06, metanol).

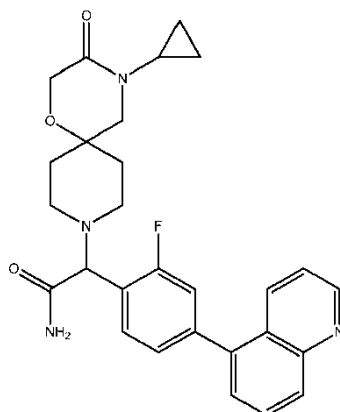
Ejemplo 39

- 5 (-)-4-Ciclopropil-9-(1-(2,6-difluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-2-hidroxietil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona

a) A partir del ejemplo 38f, el producto del título se aisló en forma de un sólido blanco con >98% ee usando HPLC quiral (Chromegachiral CC₄, metanol) seguido de liofilización del agua (con 25% de acetonitrilo) (32 mg, 17% de rendimiento). MS(ES)+ m/e 494,1 [M+H]⁺. $\alpha_D = -5^\circ$ (c = 0,09, metanol).

Ejemplo 40

- 10 (+)-2-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-5-il)fenil)acetamida



- 15 a) Una solución de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida (0,273 mmol) en 1,4-dioxano seco (1,5 ml) se trató con ácido quinolin-5-ilborónico (0,300 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,014 mmol) y solución acuosa de carbonato potásico 2 M (0,818 mmol). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y se selló, y la mezcla se irradió en un microondas Biotage Initiator a 120°C durante 15 min. La mezcla negra resultante se diluyó con agua (50 ml) y salmuera (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por cromatografía en gel de sílice (metanol/diclorometano al 0-9%) y HPLC quiral (Chromegachiral CC₄, metanol) seguido de liofilización del agua (con 25% de acetonitrilo) dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco con >99% ee (30 mg, 21% de rendimiento). MS(ES)+ m/e 489,5 [M+H]⁺, $\alpha_D = +38^\circ$ (c = 0,05, metanol).

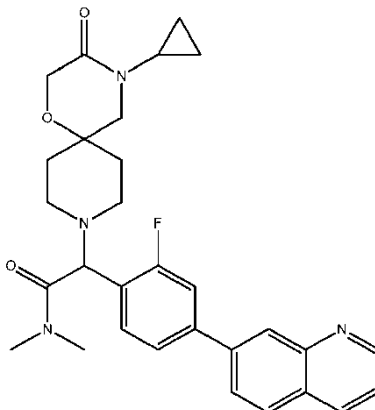
Ejemplo 41

- (-)-2-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-5-il)fenil)acetamida

- 25 a) A partir del ejemplo 40a, el producto del título se aisló en forma de un sólido blanco con >99% ee usando HPLC quiral (Chiralpak Chromegachiral CC₄, metanol) seguido de liofilización del agua (con 25% de acetonitrilo) (31 mg, 22% de rendimiento). MS(ES)+ m/e 489,5 [M+H]⁺, $\alpha_D = -38^\circ$ (c = 0,05, metanol).

Ejemplo 42

(-)-2-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-N,N-dimetilacetamida



- 5 a) Una solución de ácido 2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)acético (0,153 mmol) en diclorometano (1 ml) se trató con hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,230 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (0,766 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, momento en el que se añadió hidrocloreto de dimetilamina (0,306 mmol). El recipiente de reacción se selló y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. En este momento se añadió una porción
10 adicional de hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,230 mmol). El recipiente de reacción se selló y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción resultante se concentró hasta sequedad bajo una corriente de nitrógeno. La purificación del residuo por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua con NH₄OH al 0,1%, al 20-65%) seguido de HPLC quiral (Chromegachiral CC₄, metanol) y liofilización del agua (con 25% de acetonitrilo) dio el compuesto del título en forma de un sólido (25 mg, 30%).
15 MS(ES)⁺ m/e 517,4 [M+H]⁺, >99% ee, α_D = -69° (c = 0,01, metanol).

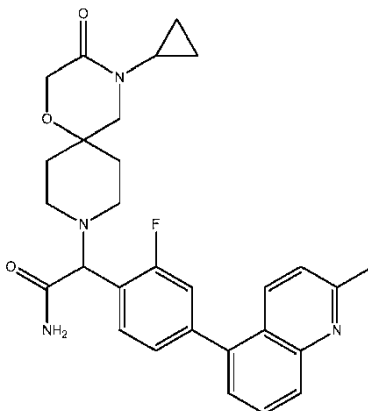
Ejemplo 43

(+)-2-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-N,N-dimetilacetamida

- 20 a) A partir del ejemplo 42a, el producto del título se aisló en forma de un sólido con >99% ee usando HPLC quiral (Chiralpak Chromegachiral CC₄, metanol) seguido de trituración con hexanos, HPLC de fase inversa (Kromasil sílica gel, diclorometano:metanol 95:5), y liofilización del agua (con 25% de acetonitrilo) (17 mg, 20% de rendimiento). MS(ES)⁺ m/e 517,5 [M+H]⁺. α_D = +68° (c = 0,02, metanol).

Ejemplo 44

(+)-2-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(2-metilquinolin-5-il)fenil)acetamida



- 25 a) Una solución de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida (0,341 mmol) en 1,4-dioxano seco (1,5 ml) se trató con bis(pinacolato)diboro (0,409 mmol), acetato potásico (0,499 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,017 mmol). La solución se desgasificó con una corriente de nitrógeno durante 3 min, momento en el que el recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y se selló, y la mezcla se agitó
30 en un baño de aceite a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trató

con 5-cloro-2-metilquinolina (0,341 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,017 mmol), y solución acuosa de carbonato potásico 2 M (1,022 mmol). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y se selló, y la mezcla se irradió en un microondas Biotage Initiator a 120°C durante 15 min. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, momento en el que se añadió otra porción de aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,017 mmol). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y se selló, y la mezcla se irradió en un microondas Biotage Initiator a 150°C durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trató con un catalizador alternativo, Pd-XPhos Precatalyst (Strem 46-0268) (0,012 mmol). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y se selló, y la mezcla se irradió en un microondas Biotage Initiator a 120°C durante 30 min. La mezcla negra resultante se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano 4 veces. Las capas orgánicas combinadas se trataron con Silicycle Si-tiol (20 mg), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua con NH₄OH al 0,1%, al 20-65%) seguido de HPLC quiral (Chromegachiral CC₄, metanol) y liofilización del agua (con 25% de acetonitrilo) dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (22 mg, 12%). MS(ES)+ m/e 503,1 [M+H]⁺, >99% ee, α_D = +25° (c = 0,03, metanol).

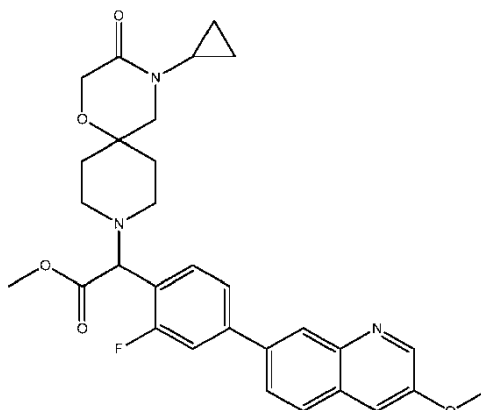
Ejemplo 45

15 (-)-2-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(2-metilquinolin-5-il)fenil)acetamida

a) A partir del ejemplo 44a, el producto del título se aisló en forma de un sólido con >99% ee, usando HPLC quiral (Chiralpak Chromegachiral CC₄, metanol) seguido de liofilización del agua (con 25% de acetonitrilo) (22 mg, 12% de rendimiento). MS(ES)+ m/e 503,1 [M+H]⁺. α_D = -26° (c = 0,03, metanol).

Ejemplo 46

20 (+)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(3-metoxiquinolin-7-il)fenil)acetato de metilo



a) 7-Bromo-3-metoxiquinolina

25 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 62a usando 1,1,2-trimetoxietano se obtuvo el compuesto del título (61%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,94 (s, 3 H) 7,72 (dd, *J*=8,84, 2,02 Hz, 1 H) 7,83 (d, *J*=3,03 Hz, 1 H) 7,89 (d, *J*=8,84 Hz, 1 H) 8,17 (d, =1,77 Hz, 1 H) 8,68 (d, *J*=3,03 Hz, 1 H).

b) (+)-2-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(3-metoxiquinolin-7-il)fenil)acetato de metilo

30 Una solución de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetato de metilo (0,626 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml) se trató con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,751 mmol), acetato potásico (0,939 mmol), y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,031 mmol). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y se selló, y la mezcla se agitó en un baño de aceite a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trató con 7-bromo-3-metoxiquinolina (0,626 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,031 mmol), y solución acuosa de carbonato potásico 2 M (1,878 mmol). La solución se desgasificó con una corriente de nitrógeno durante 3 min, momento en el que el recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y se selló, y la mezcla se irradió en un microondas Biotage Initiator a 120°C durante 15 min. La mezcla negra resultante se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo tres veces con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se trataron con Silicycle Si-tiol (50 mg), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua con NH₄OH al 0,1%, al 20-65%) seguido de HPLC quiral (columna Chiralpak IA, metanol:acetonitrilo-1:1) y liofilización del agua (con 25% de acetonitrilo) dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (94 mg, 26%). MS(ES)+ m/e 534,2 [M+H]⁺, >99% ee, α_D = +58° (c = 0,05, metanol:acetonitrilo 1:1).

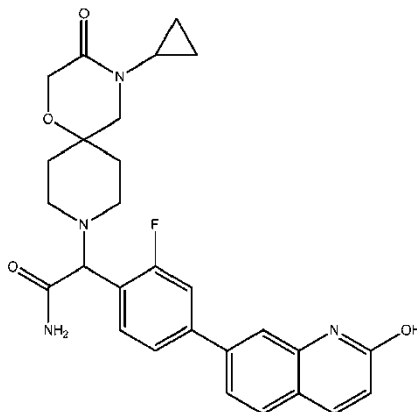
Ejemplo 47

(-)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(3-metoxiquinolin-7-il)fenil)acetato de metilo

- 5 a) A partir del ejemplo 46b, el producto del título se aisló en forma de un sólido con >99% ee usando HPLC quiral (columna Chiralpak IA, metanol:acetonitrilo 1:1) seguido de liofilización del agua (con 25% de acetonitrilo) (84 mg, 23% de rendimiento). MS(ES)⁺ m/e 534,2 [M+H]⁺. $\alpha_D = -62^\circ$ (c = 0,03, metanol:acetonitrilo 1:1).

Ejemplo 48

(+)-2-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(2-hidroxiquinolin-7-il)fenil)acetamida



- 10 a) Una solución de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida (0,302 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) se trató con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,362 mmol), acetato potásico (0,453 mmol), y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,030 mmol). La solución se desgasificó con una corriente de nitrógeno durante 3 min, momento en el que el recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y se selló, y la mezcla se agitó en un baño de aceite a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trató con 7-cloroquinolin-2-ol (0,302 mmol), solución acuosa de carbonato potásico 2 M (0,906 mmol), y Pd-XPhos Precatalyst (Strem 46-0268) (0,030 mmol). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y se selló, y la mezcla se agitó en un baño a 90°C durante 16 h. La mezcla negra resultante se diluyó con agua (50 ml) y salmuera (20 ml) y se extrajo tres veces con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El material bruto resultante se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo con TFA al 0,1%/agua con TFA al 0,1%, al 10-40%). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y el pH de la mezcla resultante se ajustó a ~7 con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Esta mezcla se concentró a un volumen mínimo a vacío y después se extrajo tres veces con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por HPLC quiral (columna Chiralpak AS-H, acetonitrilo:metanol 9:1) seguido de liofilización del agua (con 25% de acetonitrilo) dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (20 mg, 12%). MS(ES)⁺ m/e 505,2 [M+H]⁺, >99% ee, $\alpha_D = +43^\circ$ (c = 0,02, acetonitrilo:metanol 9:1).
- 15
- 20
- 25

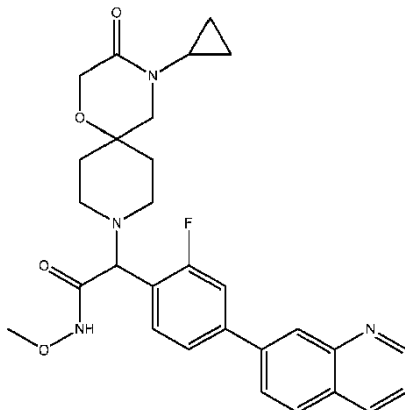
Ejemplo 49

(-)-2-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(2-hidroxiquinolin-7-il)fenil)acetamida

- 30 a) A partir del ejemplo 48a, el producto del título se aisló en forma de un sólido con >99% ee, usando HPLC quiral (columna Chiralpak AS-H, acetonitrilo:metanol 9:1) seguido de liofilización del agua (con 25% de acetonitrilo) (21 mg, 13% de rendimiento). MS(ES)⁺ m/e 505,3 [M+H]⁺. $\alpha_D = -37^\circ$ (c = 0,01, acetonitrilo:metanol 9:1).

Ejemplo 50

(+)-2-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-N-metoxiacetamida



5 a) 2-(4-Bromo-2-fluorofenil)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-N-metoxiacetamida

Una solución de ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acético (0,453 mmol) en diclorometano (1 ml) se trató con hidrocloreuro de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,680 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (2,266 mmol) a temperatura ambiente. Esta mezcla se agitó durante 10 min momento en el que se añadió hidrocloreuro de la O-metilhidroxilamina (0,906 mmol). El recipiente de reacción se selló y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y a 45°C durante 24 h. La reacción después se enfrió a temperatura ambiente y se trató con piridina (0,5 ml). El recipiente de reacción se volvió a sellar y se agitó durante la noche en un baño de aceite a 45°C. En este momento la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trató con porciones adicionales de hidrocloreuro de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,680 mmol) e hidrocloreuro de la O-metilhidroxilamina (0,906 mmol). El recipiente de reacción se volvió a sellar y se agitó en un baño de aceite a 45°C durante 2 h. La mezcla de reacción después se concentró hasta sequedad a vacío. El residuo naranja resultante se disolvió en diclorometano (10 ml) y se concentró a vacío. La purificación del residuo por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua con NH₄OH al 0,1%, al 10-40%) dio el compuesto del título en forma de un sólido aceitoso transparente (89 mg, 38% de rendimiento). MS(ES)⁺ m/e 470,1/ 472,1 [M+H]⁺ (patrón de isótopo de bromuro).

20 b) (+)-2-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-N-metoxiacetamida

Una solución de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-N-metoxiacetamida (0,170 mmol) en 1,4-dioxano seco (1 ml) se trató con 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (0,187 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (8,52 μmol) y solución acuosa de carbonato potásico 2 M (0,511 mmol). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y se selló, y la mezcla se irradió en un microondas Biotage Initiator a 120°C durante 15 min. La mezcla negra resultante se diluyó con agua (50 ml) y salmuera (20 ml) y se extrajo 4 veces con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua con NH₄OH al 0,1%, al 20-50%) seguido de HPLC quiral (Chromegachiral CC₄, metanol) y liofilización del agua (con 25% de acetonitrilo) dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (11 mg, 11%). MS(ES)⁺ m/e 519,3 [M+H]⁺, >99% ee, α_D = +11° (c = 0,03, metanol).

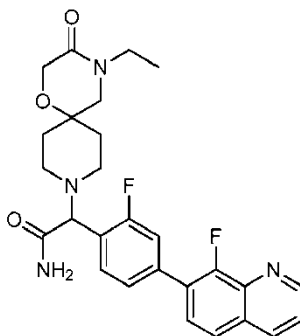
Ejemplo 51

(-)-2-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-N-metoxiacetamida

a) A partir del ejemplo 50b, el producto del título se aisló en forma de un sólido blanco con >99% ee usando HPLC quiral (Chiralpak Chromegachiral CC₄, metanol) seguido de liofilización del agua (con 25% de acetonitrilo) (10 mg, 10% de rendimiento). MS(ES)⁺ m/e 519,3 [M+H]⁺. α_D = -10° (c = 0,03, metanol).

Ejemplo 52

(+)-2-(4-Etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(8-fluoroquinolin-7-il)fenil)acetamida



a) 7-Bromo-8-fluoroquinolina

- 5 Un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con una barra agitadora y refrigerante de aire se cargó con 3-bromo-2-fluoroanilina (10,00 g, 52,6 mmol), 3-nitrobenzenosulfonato sódico (21,13 g, 94 mmol), y propano-1,2,3-triol (glicerol) (13,57 g, 147 mmol). La mezcla se recogió en agua (11,38 ml), se trató con cuidado con ácido sulfúrico concentrado (21,06 ml), y después se calentó a 150°C con agitación durante 2 h. La reacción después se enfrió a temperatura ambiente y el matraz se equipó con un baño de hielo. La mezcla de reacción se neutralizó con cuidado con solución acuosa de hidróxido sódico 5 N (~180 ml). La mezcla después se dejó agitar durante 20 min, se comprobó el pH neutro, y después se diluyó con diclorometano (1000 ml). La mezcla entera se transfirió a un embudo de separación y la emulsión resultante se trató con ~200 ml de salmuera saturada y se dejó reposar durante la noche para separar las capas. Se aisló la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con una cantidad adicional de diclorometano (-400 ml). Después los extractos orgánicos se mezclaron, se lavaron con 400 ml de solución acuosa de hidróxido sódico 1 N, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron hasta un residuo. El residuo solidificó con alto vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón oscuro (9,16 g, 75% de rendimiento). MS(ES)⁺ m/e 225,9, 227,8 [M+H]⁺.

b) (+)-2-(4-Etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(8-fluoroquinolin-7-il)fenil)acetamida

- 20 Un vial de reacción de 20 ml equipado con una barra agitadora se cargó con 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida (0,150 g, 0,350 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,205 g, 0,806 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,020 g, 0,025 mmol), y acetato potásico (0,076 g, 0,770 mmol). Los sólidos se concentraron con 1,4-dioxano (3,12 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C con agitación durante la noche. La mezcla de reacción después se trató con aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,020 g, 0,025 mmol), solución acuosa de carbonato potásico 2 M (0,385 ml, 0,770 mmol), y 7-bromo-8-fluoroquinolina (0,091 g, 0,403 mmol), y la mezcla de reacción resultante se agitó a 90°C durante 1 h. La mezcla después se diluyó con 20 ml de diclorometano y se filtró a través de una almohadilla apilada de sulfato sódico sobre Celite. El filtrado se concentró hasta un residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (metanol:acetato de etilo al 0,5-10%). Las fracciones que contenían el material deseado se mezclaron y se concentraron hasta una laca dura y el producto se resolvió por HPLC preparativa quiral (Chromegachiral CC4, 100% de metanol) para dar el compuesto del título con >99% ee en forma de un sólido blanquecino (42 mg, 0,081 mmol, 23% de rendimiento). MS(ES)⁺ m/e 495,4 [M+H]⁺. α_D = +40° (c = 0,06, metanol).

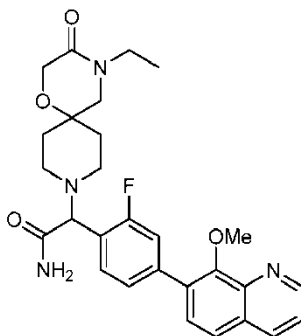
Ejemplo 53

(-)-2-(4-Etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(8-fluoroquinolin-7-il)fenil)acetamida

- 35 a) A partir del ejemplo 52b, el producto del título se aisló con >99% ee usando HPLC quiral (Chromegachiral CC4, metanol) (42 mg, 0,081 mmol, 23% de rendimiento). MS(ES)⁺ m/e 495,3 [M+H]⁺. α_D = -39° (c = 0,06, metanol).

Ejemplo 54

(+)-2-(4-Etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(8-metoxiquinolin-7-il)fenil)acetamida



a) 7-Bromo-8-metoxiquinolina

5 En un matraz de fondo redondo secado en horno con nitrógeno, una solución de 7-bromoquinolin-8-ol (1 g, 4,46 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) a temperatura ambiente se trató con hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,268 g, 6,69 mmol) para dar una mezcla amarillo brillante y se agitó durante 3 min. Después se añadió yodometano (0,307 ml, 4,91 mmol) mediante jeringa y la reacción se agitó durante 30 min. La reacción se inactivó con cuidado con agua (50 ml) y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). Se separaron las capas y la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a vacío para dar un líquido, que solidificó en un sólido blanco (1,06 g, rendimiento cuantitativo) al reposar durante la noche. MS(ES)⁺ m/e 237,8, 239,7 [M+H]⁺.

b) Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 52b con 7-bromo-8-metoxiquinolina se obtuvo el producto del título (26% de rendimiento) con >99% ee, después de HPLC quiral (Chromegachiral CC4, metanol). MS(ES)⁺ m/e 507,3 [M+H]⁺. $\alpha_D = +49^\circ$ (c = 0,08, metanol).

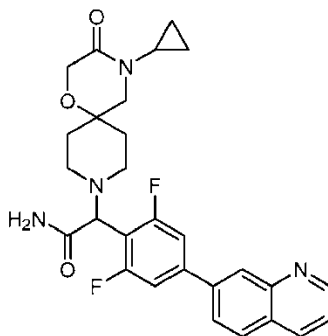
15 Ejemplo 55

(-)-2-(4-Etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(8-metoxiquinolin-7-il)fenil)acetamida

a) A partir del ejemplo 56b, el producto del título se aisló con >99% ee usando HPLC quiral (Chromegachiral CC4, metanol) (28% de rendimiento). MS(ES)⁺ m/e 507,3 [M+H]⁺. $\alpha_D = -42^\circ$ (c = 0,08, metanol).

Ejemplo 56

20 2-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2,6-difluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)acetamida



a) 2-(4-Bromo-2,6-difluorofenil)acetonitrilo

25 A una mezcla de cianuro potásico (0,55 g, 8,4 mmol) en dimetilsulfóxido (10 ml) a 23°C se añadió lentamente 5-bromo-2-(bromometil)-1,3-difluorobenceno (2 g, 7,0 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml) y se extrajo con éter (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico (3 x 50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron hasta sequedad. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/hexanos al 0-100%) dio el producto del título (0,84 g, 52%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,04 (s, 2 H) 7,60 - 7,62 (m, 1 H) 7,62 - 7,65 (m, 1 H).

30

b) 2-(4-Bromo-2,6-difluorofenil)acetamida

A una solución de ácido sulfúrico (0,96 ml, 18,1 mmol) en acético ácido (20 ml) se añadió lentamente 2-(4-bromo-2,6-difluorofenil)acetonitrilo (0,84 g, 3,6 mmol) en porciones mientras se agitaba, y después la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 100°C. Después de enfriar a 5°C, la mezcla se ajustó con cuidado a pH 9 con solución acuosa de hidróxido amónico al 28-30% y después se extrajo con cloroformo (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/hexanos al 0-100%) proporcionó el producto del título (0,71 g, 78%). MS(ES⁺) m/e 250 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 3,60 (s, 2 H) 5,54 (s ancho, 2 H) 7,10 - 7,21 (m, 2 H).

c) 2-Bromo-2-(4-bromo-2,6-difluorofenil)acetamida

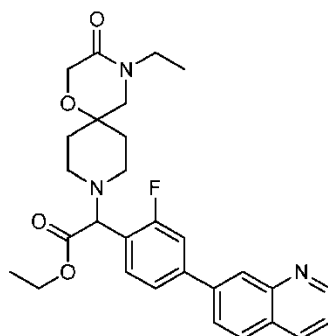
Una solución de 2-(4-bromo-2,6-difluorofenil)acetamida (0,4 g, 1,6 mmol) en tetracloruro de carbono (5 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. A esta se añadió N-bromosuccinimida (0,28 g, 1,6 mmol) y después azobisisobutironitrilo (0,039 g, 0,24 mmol) mientras se agitaba. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante la noche y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/hexanos al 0-100%) para dar el producto del título (60 mg, 11%). MS(ES⁺) m/e 328 [M+H]⁺.

d) 2-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2,6-difluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)acetamida

Una solución de hidrocloreuro de la 4-ciclopropil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona (45,0 mg, 0,18 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml) se trató con solución acuosa de carbonato potásico 2 M (0,1 ml, 0,2 mmol), seguido por la 2-bromo-2-(4-bromo-2,6-difluorofenil)acetamida (60 mg, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante la noche, momento en el que se procesó hasta completarse. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron hasta sequedad para dar el compuesto intermedio bruto. A una solución de este compuesto intermedio bruto, 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (23,3 mg, 0,09 mmol), y solución acuosa de carbonato potásico 2 M (0,1 ml, 0,2 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml) se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (6 mg, 7,3 μmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se selló y se irradió en el microondas a 110°C durante 25 min, momento en el que la reacción había avanzado hasta completarse. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se lavó con 5 ml de HCl ac. 1 M. Después la fase orgánica se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo con TFA al 0,1%:agua con TFA al 0,1%, al 5-45%). Las fracciones adecuadas se recogieron y se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de una sal de trifluoroacetato (11 mg, 9%). MS(ES⁺) m/e 507 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 0,61 - 0,71 (m, 2 H) 0,78 - 0,89 (m, 2 H) 1,98 - 2,06 (m, 4 H) 2,69 - 2,79 (m, 2 H) 2,90 (s ancho, 1 H) 3,21 (s, 3 H) 3,38 (s ancho, 2 H) 4,01 (s, 2 H) 5,96 (s ancho, 1 H) 7,16 (s ancho, 1 H) 7,54 (d, *J*=9,35 Hz, 2 H) 7,91 (dd, *J*=8,34, 5,05 Hz, 1 H) 8,09 (dd, *J*=8,72, 1,64 Hz, 1 H) 8,26 (d, *J*=8,59 Hz, 1 H) 8,76 - 8,85 (m, 2 H) 9,28 (dd, *J*=5,18, 1,64 Hz, 1 H).

Ejemplo 57

2-(4-Etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)acetato de etilo



a) 2-Bromo-2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetato de etilo

A una solución agitada de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetato de etilo (3,92 g, 15,0 mmol) en tetracloruro de carbono (50 ml) se añadió lentamente *N*-bromosuccinimida (2,67 g, 15,0 mmol) y después azobisisobutironitrilo (0,37 g, 2,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 9 h a 90°C y después se enfrió a temperatura ambiente. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/hexanos al 0-100%) para proporcionar el producto del título (4,9 g, 96% de rendimiento). MS(ES⁺) m/e 340,9 [M+H]⁺.

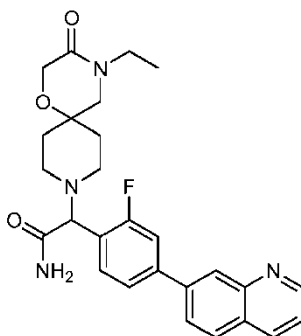
b) 2-(4-Etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)acetato de etilo

A una solución de 4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de terc-butilo (1 g, 3,35 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió TFA (0,775 ml, 10,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, momento en el que la desprotección había avanzado hasta completarse. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se añadió diclorometano y la solución se concentró a vacío de nuevo. El residuo se disolvió con *N,N*-dimetilformamida (12 ml). A esta disolución se añadió carbonato potásico (0,463 g, 3,35 mmol) y 2-bromo-2-(4-bromofenil)acetato de etilo (1,079 g, 3,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante la noche, momento en el que la reacción había avanzado hasta completarse. La mezcla de reacción se vertió en agua (120 ml) y se extrajo con acetato de etilo (80 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron a vacío. Se obtuvo el 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetato de etilo bruto (590 mg) y se usó directamente en la siguiente etapa. MS(ES)⁺ m/e 457 [M+H]⁺.

A una solución del 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetato de etilo bruto (590 mg), 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (329 mg, 1,29 mmol) y K₂CO₃ ac. 2 M (1,4 ml, 2,8 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml) se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (53 mg, 0,065 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se selló y se irradió en el microondas a 110°C durante 25 min, momento en el que la reacción había avanzado hasta completarse. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se lavó con 5 ml de HCl ac. 1 M. La fase orgánica se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó con HPLC de fase inversa (acetonitrilo con TFA al 0,1%/agua con TFA al 0,1%, al 25-55%). Se recogieron las fracciones adecuadas y se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de una sal de trifluoroacetato (31 mg, 2% a lo largo de las dos etapas). MS(ES)⁺ m/e 506 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 1,14 (t, J=7,20 Hz, 3 H) 1,28 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 2,14 (s, 1 H) 2,11 (s, 1 H) 2,28 - 2,38 (m, 2 H) 3,05 (t, J=11,75 Hz, 1 H) 3,22 (t, J=13,26 Hz, 1 H) 3,30 (s, 2 H) 3,44 (d, J=7,07 Hz, 2 H) 3,62 (d, J=10,11 Hz, 1 H) 3,76 (d, J=13,89 Hz, 1 H) 4,06 (s, 2 H) 4,29 - 4,41 (m, 2 H) 5,43 (s, 1 H) 7,71 - 7,82 (m, 3 H) 7,89 - 7,96 (m, 1 H) 8,13 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,26 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,79 - 8,84 (m, 2 H) 9,27 - 9,32 (m, 1 H).

Ejemplo 58

(+)2-(4-Etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)acetamida



a) 2-(4-Bromo-2-fluorofenil)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida

A una mezcla de 2-bromo-2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetamida (250 mg, 0,8 mmol) e hidrocloreuro de la 4-etil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona (189 mg, 0,8 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) a 23°C se añadió carbonato potásico (333 mg, 2,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h y después se vertió en salmuera (100 ml) y se extrajo con éter (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/hexanos al 0-100%) dio el producto del título (214 mg, 62%). MS(ES)⁺ m/e 428 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 1,07 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 1,65 - 1,77 (m, 2 H) 1,79 - 1,91 (m, 2 H) 2,10 - 2,16 (m, 1 H) 2,44 (s ancho, 1 H) 2,54 (s, 1 H) 2,66 (s ancho, 1 H) 3,17 (s, 2 H) 3,35 (q, J=7,16 Hz, 2 H) 3,93 (d, J=1,52 Hz, 2 H) 4,39 (s, 1 H) 6,00 (s ancho, 1 H) 7,19 (s ancho, 1 H) 7,27 - 7,35 (m, 1 H) 7,39 (t, J=2,27 Hz, 1 H) 7,41 (t, J=2,15 Hz, 1 H).

b) (+)-2-(4-Etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)acetamida

A una solución de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida (214 mg, 0,5 mmol), 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (127 mg, 0,5 mmol) y K₂CO₃ ac. 2 M (0,55 ml, 1,1 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml) se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (20,4 mg, 0,025 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y el recipiente se selló y se irradió en el microondas a 110°C durante 25 min, momento en el que la reacción había avanzado hasta completarse. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se lavó con 5 ml de HCl ac. 1 M. Después la fase orgánica se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró a través de una almohadilla de Celite, y se concentró a vacío. La purificación del

residuo por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua con NH₄OH al 0,1%, al 5-65%) dio el producto del título en forma de un racemato, que se resolvió por HPLC quiral (Chromegachiral CC4, metanol) para dar el producto del título con >98% ee (31 mg, 13%). $\alpha_D = +21^\circ$ (c = 0,06, metanol); MS(ES)⁺ m/e 477 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 1,13 (t, J=7,20 Hz, 3 H) 1,65 - 1,74 (m, 1 H) 1,75 - 1,80 (m, 1 H) 1,89 - 2,01 (m, 2 H) 2,31 - 2,41 (m, 1 H) 2,58 - 2,70 (m, 2 H) 2,78 (s ancho, 1 H) 3,19 (s, 2 H) 3,41 (q, J=7,33 Hz, 2 H) 3,97 - 4,08 (m, 2 H) 4,54 (s, 1 H) 5,65 (s ancho, 1 H) 7,27 (s ancho, 1 H) 7,43 - 7,48 (m, 2 H) 7,55 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 7,64 (dd, J=7,96, 1,89 Hz, 1 H) 7,87 (dd, J=8,59, 2,02 Hz, 1 H) 7,98 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,25 (dd, J=8,34, 1,01 Hz, 1 H) 8,36 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 8,97 (dd, J=4,04, 1,77 Hz, 1 H).

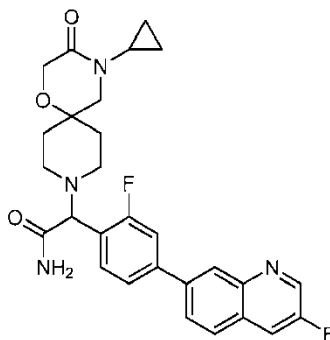
Ejemplo 59

10 (-)-2-(4-Etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)acetamida

a) A partir del ejemplo 58b, el producto del título también se aisló con >98% ee usando HPLC quiral (Chromegachiral CC4, metanol) seguido de concentración a vacío y liofilización (36 mg, 15% de rendimiento). $\alpha_D = -22^\circ$ (c = 0,04, metanol); MS(ES)⁺ m/e 477 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 1,13 (t, J=7,20 Hz, 3 H) 1,68 - 1,80 (m, 2 H) 1,90 - 2,02 (m, 2 H) 2,31 - 2,40 (m, 1 H) 2,65 (t, J=12,63 Hz, 2 H) 2,80 (d, J=12,13 Hz, 1 H) 3,19 (s, 2 H) 3,41 (d, J=7,07 Hz, 2 H) 4,02 (d, J=1,77 Hz, 2 H) 4,54 (s, 1 H) 5,63 (s ancho, 1 H) 7,27 (s ancho, 1 H) 7,43 - 7,53 (m, 2 H) 7,55 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 7,64 (dd, J=7,96, 1,89 Hz, 1 H) 7,87 (dd, J=8,46, 1,89 Hz, 1 H) 7,98 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 8,26 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,97 (dd, J=4,29, 1,77 Hz, 1 H).

Ejemplo 60

(+)-2-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(3-fluoroquinolin-7-il)fenil)acetamida



a) 2-(7-Bromoquinolin-3-il)isoindoline-1,3-diona

Una mezcla de 2-(2,2-dietoxietil)isoindoline-1,3-diona (3,16 g, 12,00 mmol), 2-amino-4-bromobenzaldehído (2 g, 10,00 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (1,902 g, 10,00 mmol) en tolueno (60 ml) se calentó a reflujo usando un aparato Dean-Stark durante la noche. Precipitó un sólido muy oscuro/negro durante la noche y se recogió, se lavó con tolueno y hexanos, se disolvió en cloroformo fortificado con DMF. La mezcla se lavó con solución acuosa de NaHCO₃ (x 2), asegurando que cualquier precipitado se disolvió en cloroformo adicional durante la separación. La capa orgánica se secó (sulfato sódico) y se evaporó sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol en diclorometano al 0-2%) dio el compuesto del título (1,6 g, 45%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,05 (d, 1 H), 8,57 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 8,35 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,11 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,09 - 8,02 (m, 2 H), 8,02 - 7,93 (m, 2 H), 7,87 (dd, J = 1,9, 8,7 Hz, 1 H).

b) 7-Bromoquinolin-3-amina

Una suspensión de 2-(7-bromoquinolin-3-il)isoindolina-1,3-dione (10 g, 28,3 mmol) en etanol (200 ml) se trató con hidrazina (1,777 ml, 56,6 mmol) y después se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar, el precipitado se recogió y se lavó con un poco de etanol y el filtrado se evaporó hasta un sólido gris. El sólido aislado se disolvió en etanol caliente y se adsorbió sobre gel de sílice. La purificación del sólido por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos al 50-100%) dio el compuesto del título (3,5 g, 56%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5,83 (s, 2 H) 7,14 (d, J=2,53 Hz, 1 H) 7,49 (dd, J=8,84, 2,02 Hz, 1 H) 7,54 - 7,65 (m, 1 H) 7,94 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 8,46 (d, J=2,78 Hz, 1 H).

c) 7-Bromo-3-fluoroquinolina

Una solución de 7-bromoquinolin-3-amina (1,0 g, 4,48 mmol) en clorobenceno (10 ml) se añadió gota a gota a lo largo de 10 min en trifluoruro de boro dihidrato (0,429 ml, 6,72 mmol). La mezcla se calentó a 50°C y se añadió nitrito de t-butilo (0,773 ml, 4,48 mmol) a esta temperatura a lo largo de 20 min. Después la temperatura se elevó a 100°C y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en solución acuosa de bicarbonato sódico/hielo. El sólido resultante se suspendió en etanol, se diluyó con solución acuosa de bicarbonato sódico adicional y se extrajo con cloroformo (x3). Los extractos combinados se lavaron con salmuera diluida, se secaron

(sulfato sódico) y se evaporaron a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía en gel de sílice (100% diclorometano) dio el compuesto del título (350 mg, 35%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,84 (dd, *J*=8,72, 1,39 Hz, 1 H) 8,00 (d, *J*=8,84 Hz, 1 H) 8,31 (d, *J*=2,02 Hz, 1 H) 8,34 (dd, *J*=9,47, 2,91 Hz, 1 H) 9,00 (d, 1 H).

5 d) (+)-2-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(3-fluoroquinolin-7-il)fenil)acetamida

A una solución de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida (110 mg, 0,25 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (63 mg, 0,25 mmol), y acetato potásico (49 mg, 0,5 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml) se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (20,4 mg, 0,025 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y después se calentó a 120°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió y se añadieron 7-bromo-3-fluoroquinolina (56,5 mg, 0,25 mmol) y K₂CO₃ ac. 2 M (0,27 ml, 0,55 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se calentó con agitación a 100°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (60 ml), y las sales se separaron por filtración. La mezcla orgánica se filtró a través de un tapón de Celite y sulfato sódico. El filtrado se trató con una pequeña cantidad de resina Silicycle Si-tiol durante 30 min y después se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua con NH₄OH al 0,1%, al 10-70%) seguido de HPLC quiral (Chromegachiral CC4, metanol) dio el producto del título con >98% ee (34 mg, 27%). α_D = +37° (c = 0,04, metanol); MS(ES)⁺ m/e 507 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 0,60 - 0,69 (m, 2 H) 0,77 - 0,86 (m, 2 H) 1,64 - 1,77 (m, 2 H) 1,85 - 1,97 (m, 2 H) 2,26 - 2,38 (m, 1 H) 2,57 (d, *J*=14,40 Hz, 1 H) 2,66 - 2,76 (m, 2 H) 2,79 (d, *J*=10,86 Hz, 1 H) 3,15 (s, 2 H) 4,00 (d, *J*=1,77 Hz, 2 H) 4,53 (s, 1 H) 5,63 (s ancho, 1 H) 7,26 (d, *J*=3,79 Hz, 1 H) 7,46 (t, *J*=7,71 Hz, 1 H) 7,56 (d, *J*=1,77 Hz, 1 H) 7,62 (dd, *J*=7,96, 1,89 Hz, 1 H) 7,84 - 7,93 (m, 2 H) 7,93 - 8,00 (m, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,88 (d, *J*=2,78 Hz, 1 H).

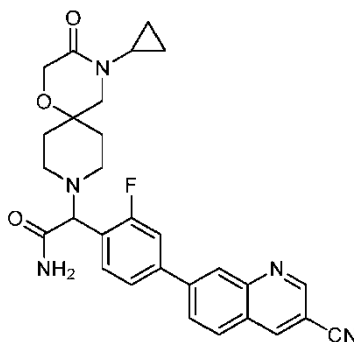
Ejemplo 61

(-)-2-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(3-fluoroquinolin-7-il)fenil)acetamida

a) A partir del ejemplo 60d, el producto del título se aisló con >98% ee, de la HPLC quiral (Chromegachiral CC4, metanol) seguido de concentración a vacío y liofilización (33 mg, 26% de rendimiento). α_D = -38° (c = 0,03, metanol); MS(ES)⁺ m/e 507 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 0,61 - 0,66 (m, 2 H) 0,79 - 0,85 (m, 2 H) 1,64 - 1,77 (m, 2 H) 1,86 - 1,97 (m, 2 H) 2,28 - 2,36 (m, 1 H) 2,57 - 2,61 (m, 1 H) 2,62 - 2,74 (m, 2 H) 2,79 (d, *J*=11,12 Hz, 1 H) 3,15 (s, 2 H) 4,00 (d, *J*=1,77 Hz, 2 H) 4,53 (s, 1 H) 5,61 (s ancho, 1 H) 7,26 (d, *J*=4,29 Hz, 1 H) 7,46 (t, *J*=7,71 Hz, 1 H) 7,54 (d, *J*=1,77 Hz, 1 H) 7,62 (dd, *J*=8,08, 1,77 Hz, 1 H) 7,87 (d, *J*=2,27 Hz, 2 H) 7,95 - 8,00 (m, 1 H) 8,30 - 8,42 (m, 1 H) 8,88 (d, *J*=2,78 Hz, 1 H).

30 Ejemplo 62

2-(4-(3-Cianoquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida



a) 7-Bromoquinolina-3-carbonitrilo

Una mezcla de 3,3-dietoxipropanonitrilo (1,80 ml, 12,00 mmol), 2-amino-4-bromobenzaldehído (2 g, 10,00 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,380 g, 2,000 mmol) en tolueno (30 ml) se calentó a reflujo usando un aparato Dean-Stark durante 3 h. La reacción se enfrió, se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en una pequeña cantidad de DMF, se diluyó con cloroformo y se lavó con solución acuosa de bicarbonato sódico. La capa acuosa se extrajo con cloroformo, y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol en diclorometano al 0-3%) seguido de trituración en éter dietílico proporcionaron el compuesto del título (1,75 g, 75%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,95 (dd, *J*=8,72, 1,89 Hz, 1 H) 8,08 (d, *J*=8,84 Hz, 1 H) 8,38 (d, *J*=2,02 Hz, 1 H) 9,13 (d, *J*=1,52 Hz, 1 H) 9,21 (d, 1 H).

b) 2-(4-(3-Cianoquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida

A una solución de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida (125 mg, 0,28 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (72 mg, 0,28 mmol) en 1,4-dioxano

(2,0 ml) se añadieron acetato potásico (61 mg, 0,63 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (23 mg, 0,03 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se calentó a 120°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió y se añadieron 7-bromoquinolina-3-carbonitrilo (66,2 mg, 0,28 mmol) y K₂CO₃ ac. 2M (0,3 ml, 0,6 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se calentó con agitación a 100°C durante 1 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con diclorometano (60 ml) y las sales se separaron por filtración. La mezcla orgánica se filtró a través de un tapón de Celite y sulfato sódico y el filtrado se trató con una pequeña cantidad de resina Silicycle Si-tiol durante 30 min. La mezcla se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo:agua con NH₄OH al 0,1%, al 10-70%) y las fracciones adecuadas se recogieron, se combinaron y se concentraron a vacío para dar el producto esperado como un racemato (87mg, 60%). La HPLC quiral de este material se llevó a cabo en el ejemplo 63a. MS(ES)⁺ m/e 514 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 0,56 - 0,66 (m, 2 H) 0,75 - 0,87 (m, 2 H) 1,64 - 1,70 (m, 1 H) 1,72 - 1,77 (m, 1 H) 1,85 - 1,97 (m, 2 H) 2,31 (td, J=11,24, 2,53 Hz, 1 H) 2,56 - 2,61 (m, 1 H) 2,62 - 2,74 (m, 2 H) 2,77 - 2,86 (m, 1 H) 3,15 (s, 2 H) 4,00 (d, J=2,02 Hz, 2 H) 4,55 (s, 1 H) 5,65 (d, J=4,29 Hz, 1 H) 7,27 (d, J=4,04 Hz, 1 H) 7,49 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 7,56 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 7,65 (dd, J=7,96, 1,89 Hz, 1 H) 8,00 (dd, J=8,34, 1,77 Hz, 1 H) 8,06 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 8,39 - 8,47 (m, 1 H) 8,63 (dd, J=2,02, 0,76 Hz, 1 H) 9,10 (d, J=2,27 Hz, 1 H).

Ejemplo 63

(+)-2-(4-(3-Cianoquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida

a) La purificación del producto del ejemplo 62b usando HPLC quiral (Chromegachiral CC4, metanol) dio el producto del título con >98% ee (38 mg, 48% de rendimiento). α_D = +43° (c =0,05, metanol); MS(ES)⁺ m/e 514 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 0,58 - 0,71 (m, 2 H) 0,76 - 0,87 (m, 2 H) 1,63 (s ancho, 2 H) 1,89 - 2,02 (m, 2 H) 2,32 (s ancho, 1 H) 2,59 (s, 1 H) 2,65 (s ancho, 1 H) 2,68 - 2,77 (m, 2 H) 2,82 (s ancho, 1 H) 3,19 (s ancho, 2 H) 4,02 (s ancho, 2 H) 5,71 (s ancho, 1 H) 7,29 (s ancho, 1 H) 7,56 - 7,65 (m, 2 H) 7,65 - 7,78 (m, 1 H) 8,00 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 8,03 - 8,11 (m, 1 H) 8,38 - 8,47 (m, 1 H) 8,64 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 9,10 (d, J=2,02 Hz, 1 H).

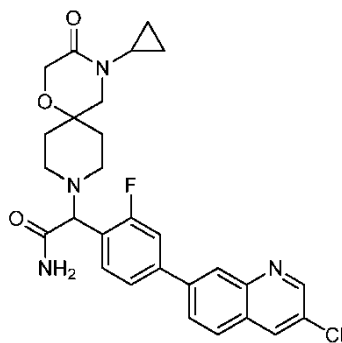
Ejemplo 64

(-)-2-(4-(3-Cianoquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida

a) A partir del ejemplo 63a, el producto del título también se aisló con >98% ee usando HPLC quiral (Chromegachiral CC4, metanol) (38 mg, 48% de rendimiento). α_D = -44° (c =0,2, metanol); MS(ES)⁺ m/e 514 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 0,60 - 0,70 (m, 2 H) 0,77 - 0,85 (m, 2 H) 1,66 (s ancho, 2 H) 1,86 - 1,99 (m, 2 H) 2,33 (s ancho, 1 H) 2,65 (s ancho, 2 H) 2,67 - 2,76 (m, 1 H) 2,82 (s ancho, 1 H) 3,16 (s, 2 H) 3,95 - 4,07 (m, 2 H) 4,58 (s ancho, 1 H) 5,74 (s ancho, 1 H) 7,30 (s ancho, 1 H) 7,51 (s ancho, 1 H) 7,59 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 7,65 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,99 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 8,03 - 8,10 (m, 1 H) 8,39 - 8,46 (m, 1 H) 8,63 (dd, J=2,02, 0,76 Hz, 1 H) 9,10 (d, J=2,02 Hz, 1 H).

Ejemplo 65

(+)-2-(4-(3-Cloroquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida



35 a) 7-Bromo-3-cloroquinolina

El uso del procedimiento descrito en el ejemplo 62a usando 2-cloro-1,1-dietoxietano dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (54%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,85 (dd, J=8,84, 2,02 Hz, 1 H), 7,98 (d, J=8,59 Hz, 1 H), 8,29 (d, J=1,77 Hz, 1 H), 8,65 (d, J=2,02 Hz, 1 H), 8,94 (d, J=2,53 Hz, 1 H).

b) (+)-2-(4-(3-Cloroquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida

40 A una solución de 7-bromo-3-cloroquinolina (100 mg, 0,41 mmol), bis(pinacolato)diboro (230 mg, 0,91 mmol) y acetato potásico (81 mg, 0,82 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (33,7 mg, 0,04 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y después se irradió en el microondas a 100°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con diclorometano (60 ml) y cualquier sal se separó por filtración. La mezcla orgánica se concentró a vacío sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de

etilo/hexanos al 15-100%). Las fracciones adecuadas se recogieron y se concentraron a vacío para dar una mezcla bruta de la 3-cloro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina y el correspondiente ácido borónico (45 mg), que se usó directamente en la siguiente etapa. MS(ES)⁺ m/e 290 [M+H]⁺.

- 5 A una solución de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida (137 mg, 0,31 mmol), mezcla de 3-cloro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina bruta/ácido borónico (45,0 mg), y solución acuosa de carbonato potásico 2 M (0,17 ml, 0,342 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (10,2 mg, 0,012 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se selló y se irradió en el microondas a 110°C durante 25 min, momento en el que la reacción había avanzado hasta completarse. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se lavó con 5 ml de HCl ac. 1 M. La fase orgánica se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró a través de una almohadilla de Celite, y se concentró hasta sequedad. La purificación del residuo por HPLC de fase inversa (acetonitrilo + TFA al 0,1%:agua + TFA al 0,1%, al 5-45%) seguido de resolución del racemato por HPLC quiral (Chromegachiral CC4, metanol) dio el producto del título con >98% ee (9 mg, 4% de rendimiento a lo largo de dos etapas). α_D = +41° (c = 0,02, metanol); MS(ES)⁺ m/e 523,5 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 0,65 (s ancho, 2 H) 0,82 (d, J=5,81 Hz, 2 H) 1,59 (s ancho, 4 H) 1,92 (s ancho, 1 H) 2,72 (s ancho, 3 H) 3,16 (s ancho, 3 H) 4,01 (s ancho, 2 H) 4,53 (s ancho, 1 H) 5,58 (s, 1 H) 7,27 (s ancho, 1 H) 7,63 (s ancho, 1 H) 7,92 (d, J=7,07 Hz, 2 H) 8,25 (d, J=2,02 Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,89 (d, J=2,27 Hz, 1 H).

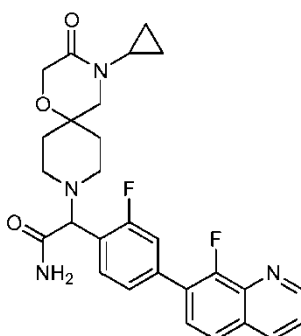
Ejemplo 66

(-)-2-(4-(3-Cloroquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida

- 20 a) A partir del ejemplo 65b, el producto del título se aisló con >98% ee usando HPLC quiral (Chromegachiral CC4, metanol) seguido de concentración a vacío y liofilización (14 mg, 7% de rendimiento). α_D = -40° (c = 0,015, metanol); MS(ES)⁺ m/e 514 [M+H]⁺.

Ejemplo 67

2-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(8-fluoroquinolin-7-il)fenil)acetamida



- 25 a) El uso del procedimiento del ejemplo 62b usando 7-bromo-8-fluoroquinolina proporcionó el producto del título racémico en forma de un sólido blanquecino (123 mg, 85% de rendimiento). La HPLC quiral de este material se llevó a cabo en el ejemplo 68a. MS(ES)⁺ m/e 507 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 0,61 - 0,68 (m, 2 H) 0,75 - 0,87 (m, 2 H) 1,62 - 1,71 (m, 1 H) 1,72 - 1,77 (m, 1 H) 1,86 - 1,98 (m, 2 H) 2,30 - 2,40 (m, 1 H) 2,64 - 2,75 (m, 3 H) 2,82 (s ancho, 1 H) 3,15 (s, 2 H) 4,02 (d, J=1,26 Hz, 2 H) 4,53 (s, 1 H) 5,74 (s ancho, 1 H) 7,25 (s ancho, 1 H) 7,46 - 7,58 (m, 4 H) 7,70 (d, J=6,82 Hz, 1 H) 7,74 - 7,80 (m, 1 H) 8,28 (dt, J=8,34, 1,52 Hz, 1 H) 9,03 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1 H).

Ejemplo 68

(+)-2-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(8-fluoroquinolin-7-il)fenil)acetamida

- 35 a) La purificación del producto del ejemplo 67a usando HPLC quiral (Lux Cell-4, metanol) dio el producto del título con >99,9% ee (36 mg, 29% de rendimiento). α_D = +3,7° (c=1,2, metanol); MS(ES)⁺ m/e 507 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 0,59 - 0,68 (m, 2 H) 0,78 - 0,87 (m, 2 H) 1,61 - 1,73 (m, 2 H) 1,86 - 1,90 (m, 1 H) 1,90 - 1,94 (m, 1 H) 2,34 (td, J=11,24, 2,02 Hz, 1 H) 2,64 - 2,75 (m, 3 H) 2,80 (d, J=11,62 Hz, 1 H) 3,15 (s, 2 H) 4,02 (d, J=1,26 Hz, 2 H) 4,53 (s, 1 H) 5,70 (d, J=4,29 Hz, 1 H) 7,26 (d, J=3,79 Hz, 1 H) 7,46 - 7,58 (m, 4 H) 7,70 (d, J=6,82 Hz, 1 H) 7,76 (d, J=0,76 Hz, 1 H) 8,28 (dt, J=8,34, 1,64 Hz, 1 H) 9,03 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1 H).

Ejemplo 69

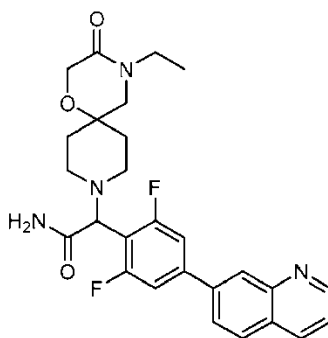
(-)-2-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(8-fluoroquinolin-7-il)fenil)acetamida

- a) A partir del ejemplo 68a, también se aisló el producto del título con 99,2% ee usando HPLC quiral (Lux Cell-4,

metanol) (34 mg, 28% de rendimiento). $\alpha_D = -10^\circ$ (c=0,4, metanol); MS(ES)⁺ m/e 507 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 0,62 - 0,70 (m, 2 H) 0,79 - 0,86 (m, 2 H) 1,72 - 1,77 (m, 2 H) 1,87 - 1,98 (m, 2 H) 2,31 - 2,39 (m, 1 H) 2,58 - 2,65 (m, 1 H) 2,65 - 2,75 (m, 2 H) 2,80 (d, J=11,62 Hz, 1 H) 3,16 (s, 2 H) 3,97 - 4,06 (m, 2 H) 4,54 (s, 1 H) 5,62 (s ancho, 1 H) 7,23 - 7,30 (m, 1 H) 7,48 - 7,58 (m, 4 H) 7,70 (d, J=6,82 Hz, 1 H) 7,77 (d, J=8,84 Hz, 1 H) 8,28 (dt, J=8,34, 1,52 Hz, 1 H) 9,03 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1 H).

Ejemplo 70

2-(2,6-Difluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida



a) 2-(4-Bromo-2,6-difluorofenil)-2-hidroxiacetamida

10 A una solución de cianuro potásico (4,4 g, 67,9 mmol) y cloruro amónico (9,1 g, 170 mmol) en agua (30 ml) se añadió 4-bromo-2,6-difluorobenzaldehído (7,5 g, 33,9 mmol) seguido de éter dietílico (60,0 ml). La mezcla de reacción se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante 30 min. El análisis de la reacción por TLC indicaba que todavía quedaba material de partida aldehído. Se añadió ácido acético (5,5 ml, 49,4 mmol) para dar un pH de la reacción de aproximadamente 6. Después de 30 min, indicaba que el material de partida aldehído se había consumido.

15 La mezcla de reacción se diluyó con agua y se separaron las dos fases. La fase acuosa se extrajo con éter. Las fases de éter combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a presión reducida para dar la cianhidrina intermedia en forma de un sólido amarillo claro. A una solución de la cianhidrina bruta en 1,4-dioxano (40 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (15 ml, 493 mmol). La reacción se agitó a 90°C durante 45 min, momento en el que la reacción había avanzado hasta completarse. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (100 ml) y la solución turbia se extrajo con acetato de etilo (2 x 120 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x 15 ml) y salmuera (15 ml) y después se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar el producto del título (6,1 g, 68%) en forma de un sólido amarillo claro. MS(ES)⁺ m/e 266 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 5,12 (d, J=5,56 Hz, 1 H) 6,48 (d, J=5,31 Hz, 1 H) 7,45 (d, J=7,58 Hz, 2 H) 7,49 (d, J=7,83 Hz, 2 H).

25 b) 4-((Etilamino)metil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se puso 1-oxa-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de *terc*-butilo (2 g, 9,38 mmol). A este se añadió etanamina 2 M en metanol (23,44 ml, 46,9 mmol). Se unió un refrigerante al matraz y la solución se agitó a reflujo (100°C) durante la noche. La solución se enfrió y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (2,4 g) con el que se continuó sin más purificación. MS(ES)⁺ m/e 259,1 [M+H]⁺.

30 c) 4-((2-cloro-N-etilacetamido)metil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml que contenía 4-((etilamino)metil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,4 g) se añadió diclorometano (30 ml) y trietilamina (3 ml, 21,52 mmol). Se unió un embudo de adición al matraz. El recipiente se puso en atmósfera de nitrógeno y la solución se enfrió a 0°C con un baño de hielo. En un vial separado, se diluyó cloruro de cloroacetilo (1 ml, 12,48 mmol) con diclorometano (20 ml) y se transfirió al embudo de adición. Esta mezcla se añadió gota a gota al material de partida frío a lo largo de 10 min. La mezcla de reacción después se dejó agitar en atmósfera de nitrógeno durante 3 h dejando que lentamente el baño de hielo se calentara a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (1 x 50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (3,23 g) con el que se continuó sin más purificación. MS(ES)⁺ m/e 335,2 [M+H]⁺.

d) 4-Etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo

En un matraz de fondo redondo de 250 ml que contenía 4-((2-cloro-N-etilacetamido)metil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,14 g) se añadió tetrahidrofurano (50 ml). El recipiente entero se puso en atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente. A este se le añadió en porciones NaH (al 60% en aceite mineral, 2 g, 50,0 mmol). Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 horas, se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (70 ml) al matraz (lentamente gota a gota

mediante pipeta primero, después los 60 ml finales se añadieron directamente). La solución se transfirió a un embudo de separación que contenía acetato de etilo (150 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se lavó con la solución acuosa, se separó y se reservó. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (1 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se separaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo:hexanos al 50-100%) dio el compuesto del título (1,7 g, 61%). MS(ES)⁺ m/e 299,5 [M+H]⁺.

e) Hidrocloruro de la 4-etil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona

En un matraz de fondo redondo de 100 ml que contenía 4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo (800 mg, 2,68 mmol) se añadió HCl 4 M en dioxano (10 ml, 40,0 mmol). La mezcla de reacción se puso en atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, el análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a vacío para dar el compuesto del título en forma de la sal de HCl, con la que se continuó sin más purificación. MS(ES)⁺ m/e 199,0 [M+H]⁺.

f) 2-(4-Bromo-2,6-difluorofenil)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida

A una solución de 2-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-2-hidroxiacetamida (0,86 g, 3,2 mmol) y trietilamina (1,4 ml, 9,7 mmol) en acetonitrilo anhidro (5 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo solo (0,33 ml, 4,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó enérgicamente a 40°C durante 3 h, momento en el que la reacción había avanzado hasta completarse. A esta mezcla del mesilato intermedio se le añadió más trietilamina (1,4 ml, 9,7 mmol) seguido de hidrocloruro de la 4-etil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona (0,11 g, 0,48 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 3 h hasta que se consumió el material de partida. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con éter (3 x 35 ml). Las fases de éter combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (metanol en diclorometano al 10%:diclorometano, al 65-100%) dio el producto del título (261 mg, 18% de rendimiento). MS(ES)⁺ m/e 446 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 1,12 (t, J=7,20 Hz, 3 H) 1,64 - 1,71 (m, 1 H) 1,73 (dd, J=4,17, 2,65 Hz, 1 H) 1,90 - 1,99 (m, 2 H) 2,19 - 2,27 (m, 1 H) 2,54 - 2,66 (m, 1 H) 2,67 - 2,73 (m, 1 H) 2,75 - 2,81 (m, 1 H) 3,15 (s, 2 H) 3,41 (q, J=6,91 Hz, 2 H) 3,98 (s, 2 H) 4,69 (s, 1 H) 5,68 (s ancho, 1 H) 7,15 - 7,25 (m, 2 H) 7,36 (s ancho, 1 H).

g) 2-(2,6-Difluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida

A una solución de 2-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida (252 mg, 0,57 mmol), 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (144 mg, 0,57 mmol) y K₂CO₃ ac. 2 M (0,62 ml, 1,24 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml) se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (23 mg, 0,03 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se selló y se irradió en el microondas a 110°C durante 25 min, momento en el que la reacción había avanzado hasta completarse. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se lavó con 5 ml de HCl ac. 1 M. La fase orgánica se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró a través de una almohadilla de Celite, y se concentró a vacío. La purificación del residuo por HPLC de fase inversa (acetonitrilo + TFA al 0,1%:agua + TFA al 0,1%, al 25-55%) dio el producto del título en forma de la sal de trifluoroacetato (163 mg, 47% de rendimiento). MS(ES)⁺ m/e 495 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 1,12 (t, J=7,20 Hz, 3 H) 1,69 - 1,81 (m, 2 H) 1,92 - 2,04 (m, 2 H) 2,31 - 2,39 (m, 1 H) 2,64 - 2,74 (m, 1 H) 2,75 - 2,83 (m, 1 H) 2,87 (d, J=12,38 Hz, 1 H) 3,17 (s, 2 H) 3,41 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 3,99 (s, 2 H) 4,79 (s, 1 H) 5,65 (d, J=4,04 Hz, 1 H) 7,39 - 7,46 (m, 3 H) 7,49 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 7,85 (dd, J=8,46, 1,89 Hz, 1 H) 8,00 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,26 (dd, J=8,46, 1,14 Hz, 1 H) 8,36 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 8,99 (dd, J=4,29, 1,77 Hz, 1 H).

Ejemplo 71

(+)-2-(2,6-Difluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida

a) A partir del ejemplo 70g, el producto del título se aisló con >99,9% ee usando HPLC quiral (Chiralpak IC, 60:40 heptano:etanol) (29 mg, 22% de rendimiento). α_D = +23° (c= 0,18, metanol); MS(ES)⁺ m/e 495 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 1,12 (t, J=7,20 Hz, 3 H) 1,70 - 1,81 (m, 2 H) 1,99 (s, 2 H) 2,31 - 2,39 (m, 1 H) 2,63 - 2,75 (m, 1 H) 2,75 - 2,84 (m, 1 H) 2,88 (d, J=11,87 Hz, 1 H) 3,18 (s, 2 H) 3,41 (q, J=7,16 Hz, 2 H) 3,99 (s, 2 H) 4,79 (s, 1 H) 5,69 (s ancho, 1 H) 7,43 (d, J=9,60 Hz, 2 H) 7,45 (s, 1 H) 7,49 (dd, J=8,21, 4,17 Hz, 1 H) 7,82 - 7,91 (m, 1 H) 8,00 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,27 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,99 (dd, J=4,04, 1,77 Hz, 1 H).

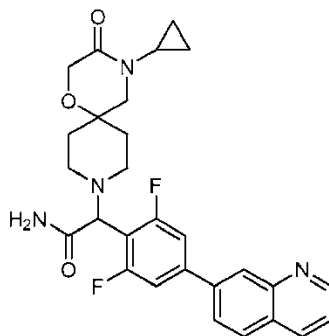
Ejemplo 72

(-)-2-(2,6-Difluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida

a) A partir del ejemplo 71a, el producto del título se aisló con 99,3% ee usando HPLC quiral (Chiralpak IC, 60:40 heptano:etanol) (31 mg, 23% de rendimiento). α_D = -38° (c=0,16, metanol); MS(ES)⁺ m/e 495 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 1,12 (t, J=7,20 Hz, 3 H) 1,69 - 1,81 (m, 2 H) 1,93 - 2,02 (m, 2 H) 2,35 (t, J=10,61 Hz, 1 H) 2,63 - 2,74 (m, 1 H) 2,74 - 2,83 (m, 1 H) 2,87 (d, J=11,37 Hz, 1 H) 3,17 (s, 2 H) 3,41 (q, J=7,33 Hz, 2 H) 3,99 (s, 2 H) 4,79 (s, 1 H) 5,73 (s ancho, 1 H) 7,38 - 7,47 (m, 3 H) 7,49 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 7,85 (dd, J=8,46, 1,89 Hz, 1 H) 8,00 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,25 (d, J=1,01 Hz, 1 H) 8,36 (d, J=2,02 Hz, 1 H) 8,99 (dd, J=4,29, 1,77 Hz, 1 H).

Ejemplo 73

(+)-2-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2,6-difluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)acetamida



a) 2-(4-Bromo-2,6-difluorofenil)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida

- 5 A una solución de 2-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-2-hidroxiacetamida (4,56 g, 17,1 mmol) y trietilamina (7,17 ml, 51,4 mmol) en acetonitrilo anhidro (25 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo solo (1,7 ml, 22,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó enérgicamente a 40°C durante 3 h, momento en el que la reacción había avanzado hasta completarse. Se añadió al mesilato intermedio más trietilamina (7,2 ml, 51,4 mmol) seguido de hidrocloreto de la 4-ciclopropil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona (4,23 g, 17,1 mmol). La reacción se calentó a 90°C durante 3 h hasta que se consumió el material de partida. La reacción se diluyó con agua (25 ml) después las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter (3 x 25 ml). Las fases de éter combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (metanol en diclorometano al 10%:diclorometano, al 65-100%) proporcionó el producto del título (1,26 g, 16% de rendimiento). MS(ES)⁺ m/e 458 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 0,59 - 0,69 (m, 2 H) 0,75 - 0,86 (m, 2 H) 1,61 - 1,74 (m, 2 H) 1,85 - 1,95 (m, 2 H) 2,21 (s, 1 H) 2,53 - 2,64 (m, 2 H) 2,66 - 2,76 (m, 3 H) 2,79 (s ancho, 1 H) 3,96 (s, 2 H) 4,68 (s, 1 H) 5,64 (s ancho, 1 H) 7,16 - 7,26 (m, 2 H) 7,35 (s ancho, 1 H).

b) (+)-2-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2,6-difluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)acetamida

- 20 A una solución de 2-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida (246 mg, 0,54 mmol), 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (137 mg, 0,54 mmol) y K₂CO₃ ac. 2 M (0,59 ml, 1,18 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml) se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (21,9 mg, 0,03 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se selló y se irradió en el microondas a 110°C durante 25 min, momento en el que la reacción había avanzado hasta completarse. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se lavó con 5 ml de HCl ac. 1 M. La fase orgánica se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró a través de una almohadilla de Celite, y se concentró a vacío. La purificación del residuo por HPLC de fase inversa (acetonitrilo:agua con NH₄OH al 0,1%, al 10-70%) seguido de HPLC quiral (Lux Cell 4, metanol) dio el producto del título en 99,9% ee (61 mg, 22% de rendimiento). α_D = +30° (c=0,1, metanol); MS(ES)⁺ m/e 507 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 0,58 - 0,71 (m, 2 H) 0,76 - 0,87 (m, 2 H) 1,65 (dd, J=11,12, 4,29 Hz, 1 H) 1,71 - 1,81 (m, 1 H) 1,95 (s, 1 H) 1,92 (s, 1 H) 2,29 - 2,38 (m, 1 H) 2,64 - 2,75 (m, 2 H) 2,75 - 2,84 (m, 1 H) 2,84 - 2,96 (m, 1 H) 3,14 (s, 2 H) 3,98 (s, 2 H) 4,78 (s, 1 H) 5,68 (s ancho, 1 H) 7,40 - 7,47 (m, 3 H) 7,49 (dd, J=8,21, 4,17 Hz, 1 H) 7,85 (dd, J=8,59, 2,02 Hz, 1 H) 8,00 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,27 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,99 (dd, J=4,29, 1,77 Hz, 1 H).

Ejemplo 74

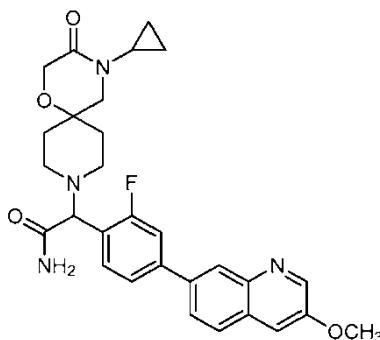
(-)-2-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2,6-difluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)acetamida

- 35 a) Siguiendo el ejemplo 73b, el producto del título se aisló con 99,3% ee usando HPLC quiral (Lux Cell 4, metanol) (59 mg, 21% de rendimiento). α_D = -33,3° (c=0,3, metanol); MS(ES)⁺ m/e 507 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 0,61 - 0,66 (m, 2 H) 0,77 - 0,86 (m, 2 H) 1,66 - 1,78 (m, 2 H) 1,86 - 1,97 (m, 2 H) 2,32 (t, J=10,61 Hz, 1 H) 2,63 - 2,75 (m, 2 H) 2,75 - 2,82 (m, 1 H) 2,87 (d, J=11,12 Hz, 1 H) 3,14 (s, 2 H) 3,98 (s, 2 H) 4,78 (s, 1 H) 5,85 (d, J=4,29 Hz, 1 H) 7,39 - 7,46 (m, 3 H) 7,49 (dd, J=8,34, 4,29 Hz, 1 H) 7,85 (dd, J=8,59, 1,77 Hz, 1 H) 8,00 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,26 (dd, J=8,46, 0,88 Hz, 1 H) 8,34 - 8,39 (m, 1 H) 8,99 (dd, J=4,17, 1,64 Hz, 1 H).

40

Ejemplo 75

(+)-2-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(3-metoxiquinolin-7-il)fenil)acetamida



- 5 a) Siguiendo el procedimiento del ejemplo 60d usando 7-bromo-3-metoxiquinolina se obtuvo el producto del título en forma de un racemato, que se resolvió usando HPLC quiral (Chromegachiral CC4, metanol) para dar el producto del título en forma de un sólido blanquecino con >98% ee (20 mg, 15% de rendimiento). $\alpha_D = +49^\circ$ (c=0,05, metanol); MS(ES)⁺ m/e 519 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 0,59 - 0,71 (m, 2 H) 0,82 (d, J=6,06 Hz, 2 H) 1,64 - 1,76 (m, 2 H) 1,91 (t, J=15,03 Hz, 2 H) 2,27 - 2,40 (m, 1 H) 2,62 - 2,67 (m, 1 H) 2,72 (ddd, J=10,93, 7,01, 4,04 Hz, 2 H) 2,76 - 2,80 (m, 1 H) 3,15 (s ancho, 2 H) 4,01 (s, 5 H) 4,52 (s ancho, 1 H) 5,58 (s ancho, 1 H) 7,26 (s ancho, 1 H) 7,49 (d, J=2,78 Hz, 2 H) 7,52 - 7,59 (m, 1 H) 7,62 (s ancho, 1 H) 7,79 - 7,87 (m, 1 H) 7,90 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,72 (d, J=2,78 Hz, 1 H).

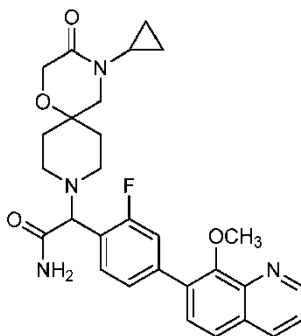
Ejemplo 76

(-)-2-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(3-metoxiquinolin-7-il)fenil)acetamida

- 15 a) Siguiendo el ejemplo 75a, también se aisló el producto del título con >98% ee usando HPLC quiral (Chromegachiral CC4, metanol) (20 mg, 15% de rendimiento). $\alpha_D = -67^\circ$ (c=0,07, metanol); MS(ES)⁺ m/e 519 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 0,59 - 0,71 (m, 2 H) 0,77 - 0,88 (m, 2 H) 1,75 (s, 1 H) 1,72 (s, 1 H) 1,93 (s ancho, 2 H) 2,33 (s ancho, 1 H) 2,65 (d, J=6,57 Hz, 1 H) 2,72 (ddd, J=11,12, 7,33, 4,04 Hz, 3 H) 3,16 (s ancho, 2 H) 4,01 (s, 5 H) 4,52 (s ancho, 1 H) 5,60 (d, J=17,94 Hz, 1 H) 7,27 (s ancho, 1 H) 7,49 (d, J=3,03 Hz, 2 H) 7,53 (s, 1 H) 7,64 (s ancho, 1 H) 7,78 - 7,86 (m, 1 H) 7,90 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,72 (d, J=2,78 Hz, 1 H).

Ejemplo 77

(+)-2-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(8-metoxiquinolin-7-il)fenil)acetamida



- 25 a) Siguiendo el procedimiento del ejemplo 62b usando 7-bromo-8-metoxiquinolina se obtuvo el producto del título en forma de un racemato, que se resolvió usando HPLC quiral (Lux Cell 4, metanol) para dar el producto del título en forma de un sólido blanquecino con >98% ee (31 mg, 21 % de rendimiento). $\alpha_D = +31^\circ$ (c = 1,2, metanol); MS(ES)⁺ m/e 519 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 0,61 - 0,69 (m, 2 H) 0,77 - 0,87 (m, 2 H) 1,64 - 1,75 (m, 2 H) 1,86 - 1,98 (m, 2 H) 2,29 - 2,41 (m, 1 H) 2,57 - 2,68 (m, 2 H) 2,68 - 2,75 (m, 1 H) 2,75 - 2,85 (m, 1 H) 3,16 (s, 2 H) 4,02 (d, J=1,77 Hz, 2 H) 4,04 (s, 3 H) 4,51 (s, 1 H) 5,61 (s ancho, 1 H) 7,23 - 7,31 (m, 1 H) 7,42 - 7,54 (m, 4 H) 7,61 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 7,70 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,24 (dd, J=8,21, 1,64 Hz, 1 H) 8,99 (dd, J=4,29, 1,77 Hz, 1 H).

Ejemplo 78

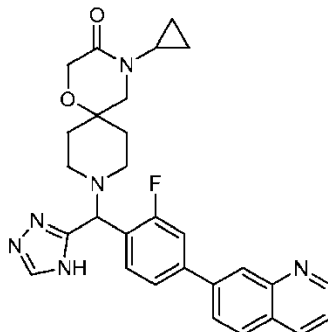
(-)-2-(4-Ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(8-metoxiquinolin-7-il)fenil)acetamida

- a) Siguiendo el ejemplo 77a, también se aisló el producto del título con >98% ee usando HPLC quiral (Lux Cell 4, metanol) (34 mg, 23% de rendimiento). $\alpha_D = -18^\circ$ (c = 0,7, metanol); MS(ES)⁺ m/e 519 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz,

CD₂Cl₂) δ ppm 0,60 - 0,68 (m, 2 H) 0,77 - 0,86 (m, 2 H) 1,63 - 1,71 (m, 1 H) 1,73 - 1,77 (m, 1 H) 1,85 - 1,97 (m, 2 H) 2,30 - 2,41 (m, 1 H) 2,58 - 2,69 (m, 2 H) 2,69 - 2,76 (m, 1 H) 2,76 - 2,84 (m, 1 H) 3,16 (s, 2 H) 4,02 (d, *J*=1,77 Hz, 2 H) 4,04 (s, 3 H) 4,51 (s, 1 H) 5,62 (d, *J*=4,55 Hz, 1 H) 7,24 - 7,29 (m, 1 H) 7,42 - 7,54 (m, 4 H) 7,61 (d, *J*=8,59 Hz, 1 H) 7,70 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H) 8,24 (dd, *J*=8,34, 1,77 Hz, 1 H) 8,99 (dd, *J*=4,29, 1,77 Hz, 1 H).

5 Ejemplo 79

4-Ciclopropil-9-((2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)(4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-1-oxa-4,9-diazaespiro [5.5]undecan-3-ona



10 a) A la 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (5 g, 42 mmol) se añadió 2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)acetamida (245 mg, 0,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó con agitación a 105°C durante la noche y después se concentró a presión reducida. Al compuesto intermedio bruto se añadió acético ácido (10 ml) e hidrazina hidrato (75 mg, 1,5 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó con agitación a 110°C durante 2 h, momento en el que la reacción había avanzado hasta completarse. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo + 0,1% TFA:agua + 0,1% TFA, al 10-45%) para dar el producto del título en forma de la sal de trifluoroacetato (114 mg, 36%). MS(ES)⁺ m/e 513 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 0,61 - 0,68 (m, 2 H) 0,78 - 0,87 (m, 2 H) 2,01 - 2,13 (m, 2 H) 2,18 - 2,30 (m, 2 H) 2,72 (m, *J*=7,26, 7,26, 4,04, 3,66 Hz, 1 H) 3,11 - 3,21 (m, 1 H) 3,25 (s, 2 H) 3,32 - 3,42 (m, 1 H) 3,48 - 3,57 (m, 1 H) 3,71 (d, *J*=12,13 Hz, 1 H) 4,08 (s, 2 H) 6,14 (s, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 7,68 (d, *J*=8,59 Hz, 1 H) 7,90 (dd, *J*=8,34, 5,05 Hz, 1 H) 8,08 (dd, *J*=8,72, 1,64 Hz, 1 H) 8,19 - 8,29 (m, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,75 (s, 1 H) 8,82 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H) 9,21 (dd, *J*=5,05, 1,52 Hz, 1 H).

20 Ejemplo 80

(+)-4-Ciclopropil-9-((2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)(4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona

25 a) A partir del ejemplo 79a, el producto del título se aisló con >99,9% ee usando HPLC quiral (Lux Cell 4, metanol) (26 mg, 27% de rendimiento). α_D = +18° (c = 0,07, metanol); MS(ES)⁺ m/e 513 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 0,56 - 0,69 (m, 2 H) 0,74 - 0,86 (m, 2 H) 1,60 - 1,73 (m, 2 H) 1,77 - 1,89 (m, 2 H) 2,38 - 2,49 (m, 1 H) 2,51 - 2,61 (m, 1 H) 2,64 - 2,76 (m, 3 H) 3,11 (s, 2 H) 4,03 (s, 2 H) 5,32 (s, 1 H) 7,45 - 7,51 (m, 2 H) 7,60 (dd, *J*=8,21, 1,89 Hz, 1 H) 7,81 (s ancho, 1 H) 7,83 (dd, *J*=8,46, 1,89 Hz, 2 H) 7,97 (d, *J*=8,59 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,26 (dd, *J*=8,34, 1,01 Hz, 1 H) 8,33 - 8,40 (m, 1 H) 8,98 (dd, *J*=4,17, 1,64 Hz, 1 H).

Ejemplo 81

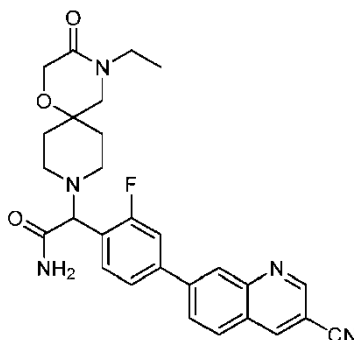
(-)-4-Ciclopropil-9-((2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)(4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-1-oxa-4,9-diazaespiro [5.5]undecan-3-ona

30 a) A partir del ejemplo 80a, también se aisló el producto del título con 99,6% ee usando HPLC quiral (Lux Cell 4, metanol) (26 mg, 27% de rendimiento). α_D = -32° (c = 0,07, metanol); MS(ES)⁺ m/e 513 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 0,60 - 0,68 (m, 2 H) 0,75 - 0,86 (m, 2 H) 1,64 - 1,77 (m, 2 H) 1,79 - 1,91 (m, 2 H) 2,46 (t, *J*=10,48 Hz, 1 H) 2,55 - 2,66 (m, 1 H) 2,67 - 2,80 (m, 3 H) 3,13 (s, 2 H) 4,03 (s, 2 H) 7,45 - 7,55 (m, 2 H) 7,62 (dd, *J*=8,08, 1,77 Hz, 1 H) 7,77 - 7,82 (m, 1 H) 7,84 (dd, *J*=8,59, 1,77 Hz, 1 H) 7,98 (d, *J*=8,59 Hz, 1 H) 8,10 (s, 3 H) 8,27 (dd, *J*=8,34, 1,01 Hz, 1 H) 8,34 - 8,38 (m, 1 H) 8,98 (dd, *J*=4,17, 1,64 Hz, 1 H).

35

Ejemplo 82

2-(4-(3-Cianoquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida



- 5 a) A una solución de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida (202 mg, 0,47 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (120 mg, 0,47 mmol), y acetato potásico (93 mg, 0,94 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml) se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (38,5 mg, 0,05 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se calentó a 120°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió y se añadieron 7-bromoquinolina-3-carbonitrilo (110 mg, 0,47 mmol) y K₂CO₃ ac. 2 M (0,52 ml, 1,04 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se calentó con agitación a 100°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (60 ml) y cualquier sal se separó por filtración. La mezcla orgánica se filtró a través de un tapón de Celite y sulfato sódico y el filtrado se trató con una pequeña cantidad de resina Silicycle Si-tiol durante 30 min. La mezcla se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo por HPLC de fase inversa (acetonitrilo:agua con 0,1% NH₄OH, al 10-70%) dio el producto del título (138 mg, 55% de rendimiento). MS(ES)⁺ m/e 502 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 1,13 (t, J=7,20 Hz, 3 H) 1,65 - 1,84 (m, 2 H) 1,86-2,04 (m, 2 H) 2,25 - 2,40 (m, 1 H) 2,55 - 2,74 (m, 2 H) 2,75 - 2,87 (m, 1 H) 3,18 (s, 2 H) 3,41 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 3,92 - 4,11 (m, 2 H) 4,56 (s, 1 H) 5,62 (d, J=3,54 Hz, 1 H) 7,28 (d, J=4,29 Hz, 1 H) 7,49 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 7,58 (dd, J=11,12, 1,77 Hz, 1 H) 7,65 (dd, J=8,08, 1,77 Hz, 1 H) 8,00 (dd, J=8,59, 1,77 Hz, 1 H) 8,06 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,63 (d, J=2,02 Hz, 1 H) 9,10 (d, J=2,02 Hz, 1 H).

Ejemplo 83

- 20 (+)-2-(4-(3-Cianoquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida

- a) A partir del ejemplo 82a, el producto del título se aisló con 98,2% ee usando HPLC quiral (ChiralPak IC, alcohol isopropílico:acetonitrilo 40:60) (37 mg, 27% de rendimiento). α_D = +49° (c = 0,25, metanol); MS(ES)⁺ m/e 502 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 1,13 (t, J=7,20 Hz, 3 H) 1,68 - 1,74 (m, 1 H) 1,75 - 1,80 (m, 1 H) 1,89 - 1,94 (m, 1 H) 1,96 (s ancho, 1 H) 2,27 - 2,39 (m, 1 H) 2,58 - 2,70 (m, 2 H) 2,75 - 2,86 (m, 1 H) 3,18 (s, 2 H) 3,37 - 3,46 (m, 2 H) 4,01 (d, J=2,02 Hz, 2 H) 4,56 (s, 1 H) 5,95 (s ancho, 1 H) 7,28 (s ancho, 1 H) 7,49 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 7,56 (d, J=2,02 Hz, 1 H) 7,64 (dd, J=7,83, 1,77 Hz, 1 H) 8,01 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 8,03 - 8,08 (m, 1 H) 8,40 - 8,44 (m, 1 H) 8,63 (dd, J=2,15, 0,63 Hz, 1 H) 9,10 (d, J=2,02 Hz, 1 H).

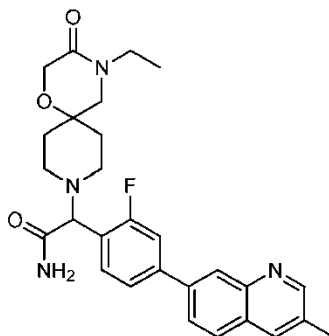
Ejemplo 84

(-)-2-(4-(3-Cianoquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida

- 30 a) A partir del ejemplo 83a, también se aisló el producto del título con 98,8% ee usando HPLC quiral (Chiralpak IC alcohol isopropílico:acetonitrilo 40:60) (33 mg, 24% de rendimiento). α_D = -35° (c = 0,47, metanol); MS(ES)⁺ m/e 502 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 1,13 (t, J=7,20 Hz, 3 H) 1,68 - 1,80 (m, 2 H) 1,90 - 1,94 (m, 1 H) 1,94 - 1,98 (m, 1 H) 2,33 (td, J=11,18, 2,15 Hz, 1 H) 2,58 - 2,70 (m, 2 H) 2,80 - 2,87 (m, 1 H) 3,18 (s, 2 H) 3,41 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 4,01 (d, J=2,02 Hz, 2 H) 4,56 (s, 1 H) 5,70 - 5,78 (m, 1 H) 7,27 (s ancho, 1 H) 7,49 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 7,56 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 7,65 (dd, J=8,08, 1,77 Hz, 1 H) 7,98 - 8,08 (m, 2 H) 8,37 - 8,44 (m, 1 H) 8,63 (dd, J=2,15, 0,63 Hz, 1 H) 9,10 (d, J=2,27 Hz, 1 H).

Ejemplo 85

2-(4-Etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(3-metilquinolin-7-il)fenil)acetamida



5 a) A una solución de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida (212 mg, 0,5 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (126 mg, 0,5 mmol), y acetato potásico (97 mg, 0,99 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml) se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (40 mg, 0,05 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se calentó a 120°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió y se añadieron 7-bromo-3-metilquinolina (110 mg, 0,5 mmol) y K₂CO₃ ac. 2 M (0,55 ml, 1,09 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se calentó con agitación a 100°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano
10 (60 ml) y cualquier sal se separó por filtración. La mezcla orgánica se filtró a través de un tapón de Celite y sulfato sódico. El filtrado se trató con una pequeña cantidad de resina Silicycle Si-tiol durante 30 min. La mezcla se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo por HPLC de fase inversa (acetonitrilo:agua con 0,1% NH₄OH, al 10-70%) proporcionó el producto del título (131mg, 51% de rendimiento). MS(ES)⁺ m/e 491 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 1,12 (t, J=7,20 Hz, 3 H) 1,63 - 1,86 (m, 3 H) 1,86 - 2,05 (m, 2 H) 2,29 - 2,41 (m, 1 H) 2,53 - 2,59 (m, 3 H) 2,59 - 2,74 (m, 2 H) 2,79 (d, J=11,62 Hz, 1 H) 3,41 (q, J=7,33 Hz, 2 H) 3,95 - 4,10 (m, 2 H) 4,52 (s, 1 H) 5,87 (d, J=4,04 Hz, 1 H) 7,28 (d, J=3,54 Hz, 1 H) 7,41 - 7,50 (m, 1 H) 7,55 (dd, J=11,37, 1,77 Hz, 1 H) 7,62 (dd, J=7,96, 1,89 Hz, 1 H) 7,82 (dd, J=8,46, 1,89 Hz, 1 H) 7,90 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 7,97 - 8,05 (m, 1 H) 8,27 - 8,36 (m, 1 H) 8,83 (d, J=2,27 Hz, 1 H).

Ejemplo 86

20 (-)-2-(4-Etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(3-metilquinolin-7-il)fenil)acetamida

a) A partir del ejemplo 85a, el producto del título se aisló en 99,9% ee usando HPLC quiral (Lux Cell 4, metanol) (52 mg, 40% de rendimiento). α_D = -34° (c =0,06, metanol); MS(ES)⁺ m/e 491 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 1,13 (t, J=7,20 Hz, 3 H) 1,68 - 1,74 (m, 2 H) 1,89 - 1,98 (m, 2 H) 2,29 - 2,40 (m, 1 H) 2,57 (s, 3 H) 2,59 - 2,70 (m, 2 H) 2,79 (dd, J=6,19, 3,92 Hz, 1 H) 3,19 (s, 2 H) 3,41 (q, J=7,33 Hz, 2 H) 4,02 (d, J=1,77 Hz, 2 H) 4,53 (s, 1 H) 5,61 (s ancho, 1 H) 7,22 - 7,31 (m, 1 H) 7,42 - 7,50 (m, 1 H) 7,54 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 7,62 (dd, J=7,83, 1,77 Hz, 1 H) 7,80 - 7,87 (m, 1 H) 7,90 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,01 (d, J=0,76 Hz, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 8,83 (d, J=2,27 Hz, 1 H).

Ejemplo 87

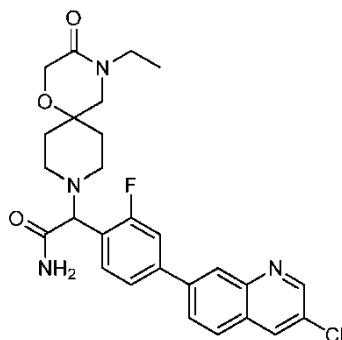
(+)-2-(4-Etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(3-metilquinolin-7-il)fenil)acetamida

30 a) A partir del ejemplo 86a, también se aisló el producto del título con 99,9% ee usando HPLC quiral (Lux Cell 4, metanol) (51 mg, 39% de rendimiento). α_D = +44° (c =0,07, metanol); MS(ES)⁺ m/e 491 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 1,13 (t, J=7,20 Hz, 3 H) 1,68 - 1,74 (m, 2 H) 1,89 - 1,98 (m, 2 H) 2,29 - 2,40 (m, 1 H) 2,57 (s, 3 H) 2,59 - 2,70 (m, 2 H) 2,79 (dd, J=6,19, 3,92 Hz, 1 H) 3,19 (s, 2 H) 3,41 (q, J=7,33 Hz, 2 H) 4,02 (d, J=1,77 Hz, 2 H) 4,53 (s, 1 H) 5,61 (s ancho, 1 H) 7,22 - 7,31 (m, 1 H) 7,42 - 7,50 (m, 1 H) 7,54 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 7,62 (dd, J=7,83, 1,77 Hz, 1 H) 7,80 - 7,87 (m, 1 H) 7,90 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,01 (d, J=0,76 Hz, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 8,83 (d, J=2,27 Hz, 1 H).

35

Ejemplo 88

(+)-2-(4-(3-Cloroquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida



- 5 a) Una solución de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida (200 mg, 0,35 mmol) en 1,4-dioxano seco (3 ml) en un vial de 20 ml para microondas se trató con bis(pinacolato)diboro (107 mg, 0,42 mmol), acetato potásico (49 mg, 0,5 mmol), y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (14,3 mg, 0,02 mmol). La solución se desgasificó con nitrógeno durante 3 min y el recipiente se purgó con nitrógeno, se selló y se calentó a 110°C durante 19 h. El análisis de una parte alícuota de la mezcla de reacción indicaba que la reacción no se había completado, por lo que se añadieron bis(pinacolato)diboro (267 mg, 1,05 mmol), acetato potásico (49 mg, 0,5 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (35,8 mg, 0,044 mmol) adicionales y la mezcla de reacción se calentó 4 h. La mezcla de reacción se enfrió y se añadieron 7-bromo-3-cloroquinolina (85 mg, 0,35 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (14,3 mg, 0,02 mmol), y solución acuosa de carbonato potásico 2 M (0,525 ml, 1,05 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se selló y se calentó a 110°C durante 1 h. El análisis de una parte alícuota de la mezcla de reacción indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (5 ml) y se trató con Silicycle Si-tiol con calentamiento (ultrasonidos a 40°C durante 30 sec). La mezcla se filtró y la solución se concentró a presión reducida. La purificación del residuo por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua con 0,1% NH₄OH, al 10-90%) proporcionó el producto del título racémico, que se resolvió por HPLC quiral (ChiralPak IC, alcohol isopropílico:acetonitrilo 40:60) para proporcionar el producto del título con 98,5% ee (20 mg, 11% de rendimiento). $\alpha_D = +42^\circ$ (c = 0,12, metanol); MS(ES)⁺ m/e 511 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 1,12 (t, J=7,20 Hz, 3 H) 1,19 (d, J=6,06 Hz, 1 H) 1,59 - 1,84 (m, 1 H) 1,88 - 1,95 (m, 2 H) 2,29 - 2,40 (m, 1 H) 2,54 - 2,73 (m, 2 H) 2,73 - 2,84 (m, 1 H) 3,18 (s, 2 H) 3,41 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 4,02 (d, J=2,02 Hz, 2 H) 4,53 (s, 1 H) 6,32 (s ancho, 1 H) 7,30 (s ancho, 1 H) 7,42 - 7,51 (m, 1 H) 7,55 (dd, J=11,37, 1,77 Hz, 1 H) 7,61 (dd, J=8,08, 1,77 Hz, 1 H) 7,84 - 7,96 (m, 2 H) 8,24 (d, J=2,53 Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,88 (d, J=2,53 Hz, 1 H).

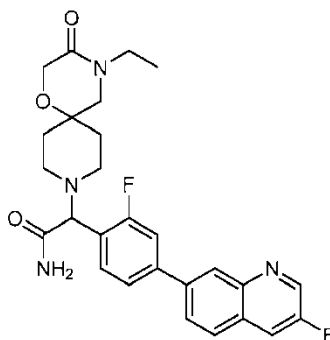
Ejemplo 89

(-)-2-(4-(3-Cloroquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida

- 30 a) A partir del ejemplo 88a, también se aisló el producto del título con 99,3% ee usando HPLC quiral (Chiralpak IC, alcohol isopropílico:acetonitrilo 40:60) (18 mg, 10% de rendimiento). $\alpha_D = -40^\circ$ (c = 0,13, metanol); MS(ES)⁺ m/e 511 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 1,12 (t, J=7,20 Hz, 3 H) 1,62 - 1,82 (m, 2 H) 1,88 - 1,95 (m, 1 H) 2,27 - 2,40 (m, 1 H) 2,54 - 2,73 (m, 2 H) 2,73 - 2,85 (m, 1 H) 3,18 (s, 2 H) 3,41 (q, J=7,33 Hz, 2 H) 3,94 - 4,09 (m, 3 H) 4,53 (s, 1 H) 6,05 (s ancho, 1 H) 7,29 (s ancho, 1 H) 7,42 - 7,51 (m, 1 H) 7,55 (dd, J=11,37, 1,77 Hz, 1 H) 7,62 (dd, J=7,96, 1,89 Hz, 1 H) 7,86 - 7,99 (m, 2 H) 8,24 (d, J=2,27 Hz, 1 H) 8,30 - 8,39 (m, 1 H) 8,88 (d, J=2,27 Hz, 1 H).

Ejemplo 90

- 35 (+)-2-(4-Etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(3-fluoroquinolin-7-il)fenil)acetamida



5 a) Una solución de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida (266 mg, 0,47 mmol) en 1,4-dioxano seco (3 ml) se trató con bis(pinacolato)diboro (142 mg, 0,56 mmol), acetato potásico (49 mg, 0,5 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (19 mg, 0,023 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante ~3 min y el recipiente se purgó con nitrógeno, se selló y se calentó a 110°C durante 3 h. El análisis de una parte alícuota de la mezcla de reacción indicaba la conversión completa del material de partida en el boronato intermedio. A la mezcla de reacción enfriada se añadió 7-bromo-3-fluoroquinolina (105 mg, 0,47 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (19 mg, 0,023 mmol) y K₂CO₃ ac. 2 M (0,7 ml, 1,4 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se selló y se calentó a 120°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo por HPLC de fase inversa (acetonitrilo:agua con 0,1% NH₄OH, al 5-75%) proporcionó el producto del título racémico, que se resolvió por HPLC quiral (Lux Cell 4, metanol) para dar el producto del título con 95% ee (29 mg, 12% de rendimiento). $\alpha_D = +26^\circ$ (c = 0,14, metanol); MS(ES)⁺ m/e 495 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 1,06 - 1,18 (m, 3 H) 1,63 - 1,84 (m, 2 H) 1,90 - 1,97 (m, 2 H) 2,27-2,39 (m, 1 H) 2,53 - 2,73 (m, 2 H) 2,80 (d, J=11,37 Hz, 1 H) 3,18 (s, 2 H) 3,41 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 3,95 - 4,08 (m, 2 H) 4,53 (s, 1 H) 6,28 (s ancho, 1 H) 7,29 (s ancho, 1 H) 7,47 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 7,55 (dd, J=11,24, 1,89 Hz, 1 H) 7,62 (dd, J=7,96, 1,89 Hz, 1 H) 7,83 - 7,93 (m, 2 H) 7,93 - 8,00 (m, 1 H) 8,37 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 8,88 (d, J=2,53 Hz, 1 H).

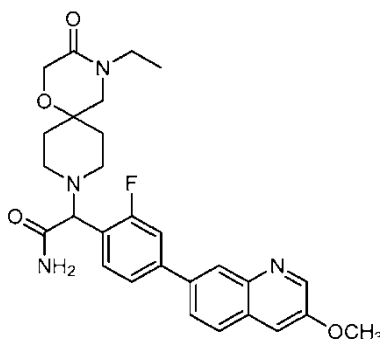
Ejemplo 91

(-)-2-(4-Etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(3-fluoroquinolin-7-il)fenil)acetamida

20 a) A partir del ejemplo 90a, también se aisló el producto del título con 99,2% ee usando HPLC quiral (Lux Cell 4, metanol) (17 mg, 7% de rendimiento). $\alpha_D = -26^\circ$ (c = 0,12, metanol); MS(ES)⁺ m/e 495 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 1,06 - 1,18 (m, 3 H) 1,61 - 1,83 (m, 2 H) 1,87 - 1,96 (m, 2 H) 2,34 (td, J=11,12, 2,27 Hz, 1 H) 2,53 - 2,74 (m, 2 H) 2,74 - 2,85 (m, 1 H) 3,18 (s, 2 H) 3,41 (q, J=7,16 Hz, 2 H) 3,92 - 4,10 (m, 2 H) 4,53 (s, 1 H) 6,19 (d, J=3,28 Hz, 1 H) 7,29 (d, J=3,79 Hz, 1 H) 7,42 - 7,51 (m, 1 H) 7,55 (dd, J=11,24, 1,89 Hz, 1 H) 7,62 (dd, J=8,08, 1,77 Hz, 1 H) 7,83 - 7,92 (m, 2 H) 7,92 - 8,03 (m, 1 H) 8,37 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 8,88 (d, J=2,53 Hz, 1 H).

Ejemplo 92

(+)-2-(4-Etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(3-metoxiquinolin-7-il)fenil)acetamida



30 a) A una solución de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida (198 mg, 0,46 mmol), 4,4',4',4',5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolane) (117 mg, 0,46 mmol), y acetato potásico (91 mg, 0,92 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml) se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (38 mg, 0,046 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se calentó a 120°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió y se añadieron 7-bromo-3-metoxiquinolina (110 mg, 0,46 mmol) y K₂CO₃ ac. 2 M (0,51 ml, 1,02 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se calentó con agitación a 100°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (60 ml) y cualquier sal se separó por filtración. La mezcla orgánica se filtró a través de un tapón de Celite y sulfato sódico, y el filtrado se trató con una pequeña cantidad de resina Silicycle Si-tiol durante 30 min. La mezcla se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo por HPLC de fase inversa (acetonitrilo:agua con 0,1% NH₄OH, al 10-70%) proporcionó el producto del título racémico, que se resolvió por HPLC quiral (Chromegachiral CC4, metanol) para dar el producto del título con >98% ee (45 mg, 19% de rendimiento). $\alpha_D = +56^\circ$ (c = 0,02, metanol); MS(ES)⁺ m/e 507 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 1,12 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 1,68 - 1,80 (m, 2 H) 1,90 - 2,02 (m, 2 H) 2,31 - 2,41 (m, 1 H) 2,58 - 2,71 (m, 2 H) 2,72 - 2,80 (m, 1 H) 3,18 (s, 2 H) 3,41 (d, J=7,33 Hz, 2 H) 4,01 (s, 3 H) 4,02 (d, J=1,77 Hz, 2 H) 4,52 (s, 1 H) 5,65 (d, J=4,55 Hz, 1 H) 7,21 - 7,33 (m, 1 H) 7,44 - 7,56 (m, 3 H) 7,61 (dd, J=7,96, 1,89 Hz, 1 H) 7,81 - 7,94 (m, 2 H) 8,30 (s, 1 H) 8,71 (d, J=3,03 Hz, 1 H).

Ejemplo 93

45 (-)-2-(4-Etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(3-metoxiquinolin-7-il)fenil)acetamida

a) A partir del ejemplo 92a, también se aisló el producto del título con >98% ee usando HPLC quiral (Chromegachiral

CC4, metanol) (49 mg, 21%). $\alpha_D = -53^\circ$ (c=0,02, metanol); MS(ES)⁺ m/e 507 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 1,13 (t, J=7,20 Hz, 3 H) 1,68 - 1,80 (m, 2 H) 1,90 - 2,03 (m, 2 H) 2,31 - 2,43 (m, 1 H) 2,58 - 2,70 (m, 2 H) 2,75 - 2,80 (m, 1 H) 3,18 (s, 2 H) 3,41 (q, J=7,16 Hz, 2 H) 4,01 (s, 3 H) 4,02 (d, J=1,77 Hz, 2 H) 4,52 (s, 1 H) 5,65 - 5,72 (m, 1 H) 7,26 - 7,31 (m, 1 H) 7,44 - 7,57 (m, 3 H) 7,61 (dd, J=7,83, 1,77 Hz, 1 H) 7,81 - 7,93 (m, 2 H) 8,30 (s, 1 H) 8,71 (d, J=3,03 Hz, 1 H).

Ensayos biológicos

La actividad de FAS se midió mediante uno de los dos ensayos siguientes.

Ensayo n° 1:

La inhibición de la actividad de FAS se puede medir basándose en la detección del sustrato NADPH residual después de inactivar el ensayo de FAS. Este ensayo se lleva a cabo como un ensayo de punto final de 10 μ l en un formato de 384 pocillos, donde la reacción contiene malonil-CoA 20 μ M, acetil-CoA 2 μ M, NADPH 30 μ M y FAS 40 nM en fosfato sódico 50 mM, pH 7,0. El ensayo se realiza dispensando secuencialmente 5 μ l de una solución de malonil-CoA, después solución de enzima que contiene la acetil-CoA, y NADPH) en una placa de ensayo de pequeño volumen, negra (Greiner 784076) en la que se dispensaron previamente 100 nl de soluciones de compuestos en DMSO. La reacción se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos, después se inactiva con 5 μ l de una solución de revelado compuesta de resazurina 90 μ M, diaforasa 0,3 UI/ml en fosfato sódico 50 mM, pH 7,0. La reacción revelada se lee en un lector de placa Molecular Devices Analyst o Acquest (o equivalente) usando un filtro de longitud de onda de excitación 530 nm, un filtro de emisión de 580 nm y un filtro dicróico de 561 nm. Los compuestos de ensayo se preparan en DMSO solo en una concentración 10 mM. Para las curvas de inhibición, los compuestos se diluyen usando una dilución seriada de tres veces y se ensayan con 11 concentraciones (p. ej., 25 μ M-0,42 nM). Las curvas se analizan usando ActivityBase y XLfit, y los resultados se expresan como valores de pCI₅₀.

Ensayo n° 2:

La inhibición de FAS también se puede cuantificar en la detección de los productos de CoA con un colorante de cumarina reactivo con grupos tio. Este ensayo se realiza en un ensayo de punto final de 10 μ l en un formato de 384 pocillos, donde la reacción contiene malonil-CoA 20 μ M, acetil-CoA 2 μ M, NADPH 40 μ M y FAS 2 nM en fosfato sódico 50 mM, pH 7,0, y Tween-20 al 0,04%. El ensayo se realiza añadiendo 5 μ l de una solución de enzima a una placa de ensayo de pequeño volumen, negra (Greiner 784076) en la que se dispensaron previamente 100 nl de soluciones de compuestos en DMSO. Después de 30 minutos, se añaden 5 μ l de sustrato, y la reacción se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos adicionales. Después la reacción se inactiva con 10 μ l de guanidina-HCl 6 M que contenía CPM (7-dietilamino-3-(4'-maleimidilfenil)-4-metilcumarina CPM; colorante reactivo con grupos tio) 50 μ M, y se incubó durante 30 minutos. La placa se lee en un lector de placa Envision (PerkinElmer) o equivalente usando un filtro de longitud de onda de excitación 380 nm, y un filtro de emisión de 486 nm. El ajuste de datos y las preparaciones de compuestos se hacen como se ha descrito antes.

35 Datos biológicos

Los compuestos ilustrados de la presente invención (ejemplos 1-12) se ensayaron de acuerdo con los ensayos anteriores, y se encontró que eran inhibidores de FAS. Los valores de CI₅₀ estaban en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2.000 nM; los valores de CI₅₀ para algunos compuestos estaban en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 nM. Los compuestos descritos a continuación se ensayaron en general de acuerdo con los ensayos descritos en la presente memoria. Se dieron las CI₅₀ para cada compuesto en al menos un experimento o la media de múltiples experimentos.

Ejemplo 6 es 501 nM

Ejemplo 9 es 3 nM

Ejemplo 13 es 50 nM

45 Ejemplo 22 es 20 nM

Ejemplo 30 es 3 nM

Ejemplo 33 es 200 nM

Ejemplo 73 es 1 nM

Ejemplo 78 es 4 nM

50 Ensayo de lipogénesis

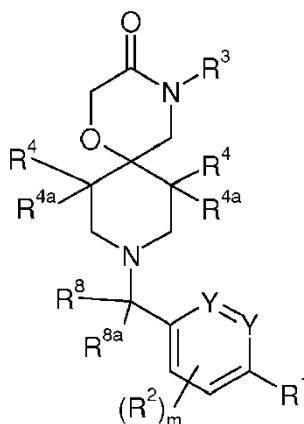
Preadipocitos humanos primarios cultivados (Zen-Bio, n° cat. ASC062801) se cultivan hasta confluencia (3×10^4

células/pocillo) en placas de 96 pocillos (Costar, nº cat. 3598) recubiertas con gelatina al 0,2% (Sigma, nº cat. G-6650) en medio DMEM/F12 (InvitroGen nº cat. 11330-032) complementado con suero bovino fetal inactivado por calor al 10% (InvitroGen, nº cat. 16000-044). Al día siguiente (día 1) se induce la diferenciación celular sustituyendo el medio de siembra por el medio de diferenciación compuesto de medio DMEM/F12 complementado con suero bovino fetal inactivado por calor al 10%, 3-isobutil-1-metilxantina 200 µM (Sigma, nº cat. I-5879), dexametasona 20 nM (Sigma, nº cat. D-8893), GW1929 20 nM (Sigma, nº cat. G5668) e insulina 20 nM (InvitroGen, nº cat. 03-0110SA). El día 7, el medio de diferenciación se sustituye por el medio realimentado compuesto de DMEM/F12 complementado con suero inactivado por calor al 10% e insulina 20 nM. Se añade la concentración adecuada de los compuestos ensayados y controles en este medio, en este momento. El día 12, se calcula la cantidad relativa de triglicéridos celulares usando un kit (Sigma, nº cat. TR0100). El medio realimentado se aspira y las células se lavan con PBS (InvitroGen, nº cat. 14190-144) y el ensayo se lleva a cabo de acuerdo con el protocolo del fabricante del kit. Brevemente, se mezclan soluciones A y B reconstituidas con digitonina al 0,01% (Sigma, nº cat. D-5628) antes de realizar el ensayo y se añaden a las células; las placas se incuban a 37°C durante 1 hora. La absorbancia se lee a 540 nm. Los datos primero se normalizan usando la siguiente ecuación: $100 * ((\text{UNK} - \text{Control 1}) / (\text{Control 2} - \text{Control 1}))$ donde el Control 1 es la media robusta del control de respuesta de 0% y el Control 2 es la media robusta del control de respuesta de 100%. Cuando se ensayan múltiples diluciones de compuestos, se calculan pXC50 a partir de las curvas usando el ajuste de curva de 4 parámetros con la siguiente ecuación: $y = (a-d)/(1+(s/c)^b) + d$ y con algoritmos IRLS (mínimos cuadrados ponderados iterativos) para pesar los resultados discrepantes (Mosteller, F. & Tukey J.W. (1977) "Data Analysis and Regression", pág. 353-365, Addison-Wesley).

20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la fórmula (I),



(I),

en donde

- 5 R¹ es fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, naftilo, heterociclilo de 9 o 10 miembros; en donde dicho fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, naftilo, heterociclilo de 9 o 10 miembros, está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: alquilo C₁-C₆; -CF₃, cicloalquilo C₃-C₇, -C(=O)alquilo(C₁-C₄), -alquil(C₁-C₆)-cicloalquilo(C₃-C₇), -C(=O)-cicloalquilo(C₃-C₇), -C(=O)(fenilo), -C(=O)Oalquilo(C₁-C₄), -C(=O)OH, -C(=O)NR⁵R⁶, -O(alquil C₂-C₄)NR⁵R⁶, fenilo, -SO₂-alquilo(C₁-C₄), -SO₂NR⁵R⁶,
 10 ciano, oxo, hidroxilo, halógeno, alcoxi C₁-C₄, cicloalquil(C₃-C₇)-alcoxi(C₁-C₄), hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄), -OCF₃, -NR⁵R⁶, R⁵R⁶Nalquilo(C₁-C₄), -NR⁷C(=O)-alquilo(C₁-C₄), -NR⁷C(=O)NR⁵R⁶, -NR⁷SO₂-alquilo(C₁-C₄), -NR⁷SO₂NR⁵R⁶ y R⁹;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇, -alquil(C₁-C₃)-cicloalquilo(C₃-C₇), fenilo y -alquil(C₁-C₃)-fenilo;

- 15 R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇ o -alquil(C₁-C₃)-cicloalquilo(C₃-C₇);

o R⁵ y R⁶ considerados junto con el nitrógeno al que están unidos representan un anillo saturado de 3 a 7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo que es oxígeno, nitrógeno o azufre, que está opcionalmente sustituido 1 o 2 veces independientemente con oxo o alquilo C₁-C₄;

R⁷ es hidrógeno o metilo;

- 20 R⁹ es un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₄, CF₃, alcoxi C₁-C₄, y -NR⁵R⁶;

cada R² se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₆, hidroxilo y alcoxi C₁-C₄;

- 25 R³ se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, hidroxialquilo C₁-C₆, y heterocicloalquilo C₄-C₆, en donde dicho alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, hidroxialquilo C₁-C₆ y heterocicloalquilo C₄-C₆ está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁-C₆, -CF₃, cicloalquilo C₃-C₇, -C(=O)-alquilo(C₁-C₄), -C(=O)-cicloalquilo(C₃-C₇), -C(=O)(fenilo), -C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo(C₁-C₄), -C(=O)NR⁵R⁶, fenilo, -SO₂-alquilo(C₁-C₄), -SO₂NR⁵R⁶, ciano, oxo, hidroxilo, hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, cicloalcoxi C₃-C₇, alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄), -OCF₃, -NR⁵R⁶, R⁵R⁶N-alquilo(C₁-C₄), -NHC(O)-alquilo(C₁-C₄), -NHCONR⁵R⁶, -NHCO₂-alquilo(C₁-C₄) y -NHSO₂NR⁵R⁶;

- 30 cada R⁴ y R^{4a} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, hidroxilo o alcoxi C₁-C₆;

- 35 en donde R⁸ y R^{8a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, ciano, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, -alquilhidroxilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆, -alquil(C₁-C₄)(=O)OH, -alquil(C₁-C₄)(=O)O-alquilo(C₁-C₄), -alquil(C₁-C₄)(=O)NR⁵R⁶, -alquil(C₁-C₄)(=O)alquilo(C₁-C₄), -alquil(C₁-C₄)SO₂-alquilo(C₁-C₄), -SO₂-alquilo(C₁-C₄), -alquil(C₁-C₄)SO₂NR⁵R⁶, -SO₂NR⁵R⁶, -alquil(C₁-C₄)NR⁵R⁶, -alquil(C₁-C₄)NR⁵SO₂-alquilo(C₁-C₄), -alquil(C₁-C₄)NR⁵SO₂NR⁵R⁶, -alquil(C₁-C₄)NR⁵C(=O)-alquilo(C₁-C₄), -alquil(C₁-C₄)NR⁵C(=O)NR⁵R⁶, alquil(C₁-

$C_4)(=O)NR^5OR^6$, triazolilo, y R^9 en donde cualquier resto alquilo C_1-C_4 y alcoxi C_1-C_6 está opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo de: halógeno, alquilo C_1-C_4 , $-CF_3$, cicloalquilo C_3-C_7 , $-C(=O)$ -alquilo(C_1-C_4), $-C(=O)$ -cicloalquilo(C_3-C_7), $-C(=O)$ fenilo, $-alquil(C_1-C_4)C(=O)OH$, $C(=O)OH$, $-C(=O)O$ -alquilo(C_1-C_4), $-CONR^5R^6$, fenilo, $-SO_2$ -alquilo(C_1-C_4), $-SO_2NR^5R^6$, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , cicloalcoxi C_3-C_7 , hidroxialquilo C_1-C_4 , alcoxi(C_1-C_4)-alquilo(C_1-C_4), $-OCF_3$, $-NR^5R^6$, R^5R^6 alquilo(C_1-C_4), $-NR^7C(=O)$ -alquilo(C_1-C_4), $-NR^7CONR^5R^6$, $-NR^7SO_2$ -alquilo(C_1-C_4), $-NR^7SO_2NR^5R^6$, y R^9 , en donde cuando R^8 es hidrógeno, R^{8a} no es hidrógeno o deuterio, y en donde cuando R^8 es deuterio R^{8a} no es hidrógeno o deuterio;

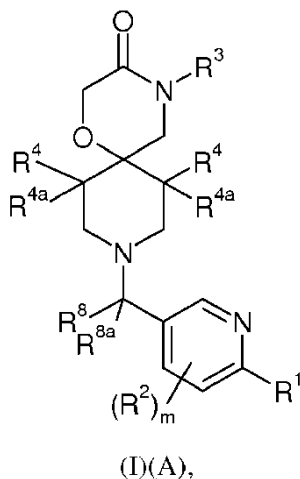
o R^8 y R^{8a} considerados junto con el carbono al que están unidos representan un anillo saturado de 3 a 6 miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, que está opcionalmente sustituido 1 a 3 veces con oxo, alquilo C_1-C_4 , halógeno, alquilhidroxi C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , o $-NR^5R^6$;

m es 0, 1, 2 o 3;

Y es C o N;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, según la fórmula (I)(A),



en donde

R^1 es fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, naftilo, heterociclilo de 9 o 10 miembros; en donde dicho fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, naftilo, heterociclilo de 9 o 10 miembros, está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: alquilo C_1-C_6 ; $-CF_3$, cicloalquilo C_3-C_7 , $-C(=O)$ alquilo(C_1-C_4), $-alquil(C_1-C_6)$ -cicloalquilo(C_3-C_7), $-C(=O)$ -cicloalquilo(C_3-C_7), $-C(=O)$ (fenilo), $-C(=O)O$ alquilo(C_1-C_4), $-C(=O)OH$, $-C(=O)NR^5R^6$, $-O$ (alquil C_2-C_4) NR^5R^6 , fenilo, $-SO_2$ -alquilo(C_1-C_4), $-SO_2NR^5R^6$, ciano, oxo, hidroxilo, halógeno, alcoxi C_1-C_4 , hidroxialquilo C_1-C_4 , alcoxi(C_1-C_4)-alquilo(C_1-C_4), $-OCF_3$, $-NR^5R^6$, R^5R^6 alquilo(C_1-C_4), $-NR^7C(=O)$ -alquilo(C_1-C_4), $-NR^7C(=O)NR^5R^6$, $-NR^7SO_2$ -alquilo(C_1-C_4), $-NR^7SO_2NR^5R^6$ y R^9 ;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_7 , $-alquil(C_1-C_3)$ -cicloalquilo(C_3-C_7), fenilo, y $-alquil(C_1-C_3)$ -fenilo;

R^6 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_7 , o $-alquil(C_1-C_3)$ -cicloalquilo(C_3-C_7);

o R^5 y R^6 considerados junto con el nitrógeno al que están unidos representan un anillo saturado de 3 a 7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo que es oxígeno, nitrógeno o azufre, que está opcionalmente sustituido 1 o 2 veces independientemente con oxo o alquilo C_1-C_4 ;

R^7 es hidrógeno o metilo;

R^9 es un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_4 , CF_3 , alcoxi C_1-C_4 , y $-NR^5R^6$;

cada R^2 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo y alcoxi C_1-C_4 ;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , hidroxialquilo C_1-C_6 y

heterocicloalquilo C₄-C₆, en donde dicho alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, hidroxialquilo C₁-C₆ y heterocicloalquilo C₄-C₆ está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁-C₆, -CF₃, cicloalquilo C₃-C₇, -C(=O)-alquilo(C₁-C₄), -C(=O)-cicloalquilo(C₃-C₇), -C(=O)(fenilo), -C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo(C₁-C₄), -C(=O)NR⁵R⁶, fenilo, -SO₂-alquilo(C₁-C₄), -SO₂NR⁵R⁶, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, cicloalcoxi C₃-C₇, alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄)-, -OCF₃, -NR⁵R⁶, R⁵R⁶N-alquilo(C₁-C₄)-, -NHC(O)-alquilo(C₁-C₄), -NHCONR⁵R⁶, -NHSO₂-alquilo(C₁-C₄), y -NHSO₂NR⁵R⁶;

cada R⁴ y R^{4a} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, hidroxilo o alcoxi C₁-C₆;

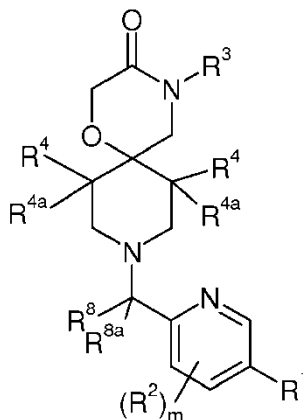
en donde R⁸ y R^{8a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, ciano, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, -alquilhidroxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆, -alquil(C₁-C₄)(=O)OH, -alquil(C₁-C₄)(=O)O-alquilo(C₁-C₄), -alquil(C₁-C₄)(=O)NR⁵R⁶, -alquil(C₁-C₄)(=O)alquilo(C₁-C₄), -alquil(C₁-C₄)SO₂-alquilo(C₁-C₄), -SO₂-alquilo(C₁-C₄), -alquil(C₁-C₄)SO₂NR⁵R⁶, -SO₂NR⁵R⁶, -alquil(C₁-C₄)NR⁵R⁶, -alquil(C₁-C₄)NR⁵SO₂-alquilo(C₁-C₄), -alquil(C₁-C₄)NR⁵SO₂NR⁵R⁶, -alquil(C₁-C₄)NR⁵C(=O)-alquilo(C₁-C₄), -alquil(C₁-C₄)NR⁵C(=O)NR⁵R⁶, alquil(C₁-C₄)(=O)NR⁵OR⁶, triazolilo, y R⁹ en donde cualquier resto alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo de: halógeno, alquilo C₁-C₄, -CF₃, cicloalquilo C₃-C₇, -C(=O)-alquilo(C₁-C₄), -C(=O)-cicloalquilo(C₃-C₇), -C(=O)fenilo, -alquil(C₁-C₄)C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo(C₁-C₄), -CONR⁵R⁶, fenilo, -SO₂-alquilo(C₁-C₄), -SO₂NR⁵R⁶, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, cicloalcoxi C₃-C₇, hidroxialquilo C₁-C₄-, alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄)-, -OCF₃, -NR⁵R⁶, R⁵R⁶Nalquilo(C₁-C₄)-, -NR⁷C(O)-alquilo(C₁-C₄), -NR⁷CONR⁵R⁶, -NR⁷SO₂-alquilo(C₁-C₄), -NR⁷SO₂NR⁵R⁶, triazolilo y R⁹, en donde cuando R⁸ es hidrógeno, R^{8a} no es hidrógeno o deuterio y en donde cuando R⁸ es deuterio R^{8a} no es hidrógeno o deuterio;

o R⁸ y R^{8a} considerados junto con el carbono al que están unidos representan un anillo saturado de 3 a 6 miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, que está opcionalmente sustituido 1 a 3 veces con oxo, alquilo C₁-C₄, halógeno, alquilhidroxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, o -NR⁵R⁶;

m es 0, 1, 2 o 3;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. Un compuesto de la reivindicación 1, según la fórmula (I)(B),



(I)(B)

en donde

R¹ es fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, naftilo, heterociclilo de 9 o 10 miembros; en donde dicho fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, naftilo, heterociclilo de 9 o 10 miembros, está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: alquilo C₁-C₆, -CF₃, cicloalquilo C₃-C₇, -C(=O)alquilo(C₁-C₄), -alquil(C₁-C₆)-cicloalquilo(C₃-C₇), -C(=O)-cicloalquilo(C₃-C₇), -C(=O)(fenilo), -C(=O)Oalquilo(C₁-C₄), -C(=O)OH, -C(=O)NR⁵R⁶, -O(alquil C₂-C₄)NR⁵R⁶, fenilo, -SO₂-alquilo(C₁-C₄), -SO₂NR⁵R⁶, ciano, oxo, hidroxilo, halógeno, alcoxi C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄-, -OCF₃, -NR⁵R⁶, R⁵R⁶Nalquilo(C₁-C₄)-, -NR⁷C(=O)-alquilo(C₁-C₄), -NR⁷C(=O)NR⁵R⁶, -NR⁷SO₂-alquilo(C₁-C₄), -NR⁷SO₂NR⁵R⁶ y R⁹;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇, -alquil(C₁-C₃)-cicloalquilo(C₃-C₇), fenilo y -alquil(C₁-C₃)-fenilo;

R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇ o -alquil(C₁-C₃)-cicloalquilo(C₃-C₇);

o R⁵ y R⁶ considerados junto con el nitrógeno al que están unidos representan un anillo saturado de 3 a 7

miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo que es oxígeno, nitrógeno o azufre, que está opcionalmente sustituido 1 o 2 veces independientemente con oxo o alquilo C₁-C₄;

R⁷ es hidrógeno o metilo;

5 R⁹ es un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₄, CF₃, alcoxi C₁-C₄ y -NR⁵R⁶;

cada R² se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₆, hidroxilo y alcoxi C₁-C₄;

10 R³ se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, hidroxialquilo C₁-C₆- y heterocicloalquilo C₄-C₆, en donde dicho alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, hidroxialquilo C₁-C₆- y heterocicloalquilo C₄-C₆ está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁-C₆, -CF₃, cicloalquilo C₃-C₇, -C(=O)-alquilo(C₁-C₄), -C(=O)-cicloalquilo(C₃-C₇), -C(=O)(fenilo), -C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo(C₁-C₄), -C(=O)NR⁵R⁶, fenilo, -SO₂-alquilo(C₁-C₄), -SO₂NR⁵R⁶, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, cicloalcoxi C₃-C₇, alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄)-, -OCF₃, -NR⁵R⁶, R⁵R⁶N-alquilo(C₁-C₄)-, -NHC(O)-alquilo(C₁-C₄), -NHCONR⁵R⁶, -NHCO₂-alquilo(C₁-C₄), y -NHCO₂NR⁵R⁶;

15 cada R⁴ y R^{4a} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, hidroxilo o alcoxi C₁-C₆;

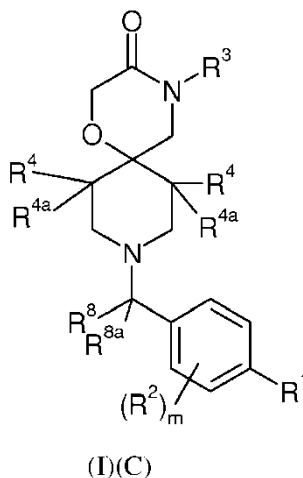
20 en donde R⁸ y R^{8a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, ciano, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, -alquilhidroxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆, -alquil(C₁-C₄)(=O)OH, -alquil(C₁-C₄)(=O)O-alquilo(C₁-C₄), -alquil(C₁-C₄)(=O)NR⁵R⁶, -alquil(C₁-C₄)(=O)alquilo(C₁-C₄), -alquil(C₁-C₄)SO₂-alquilo(C₁-C₄), -SO₂-alquilo(C₁-C₄), -alquil(C₁-C₄)SO₂NR⁵R⁶, -SO₂NR⁵R⁶, -alquil(C₁-C₄)NR⁵R⁶, -alquil(C₁-C₄)NR⁵SO₂-alquilo(C₁-C₄), -alquil(C₁-C₄)NR⁵SO₂NR⁵R⁶, -alquil(C₁-C₄)NR⁵C(=O)- alquilo(C₁-C₄), -alquil(C₁-C₄)NR⁵C(=O)NR⁵R⁶, alquil(C₁-C₄)(=O)NR⁵OR⁶, triazolilo, y R⁹ en donde cualquier resto alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo de: halógeno, alquilo C₁-C₄, -CF₃, cicloalquilo C₃-C₇, -C(=O)-alquilo(C₁-C₄), -C(=O)-cicloalquilo(C₃-C₇), -C(=O)fenilo, -alquil(C₁-C₄)C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo(C₁-C₄), -CONR⁵R⁶, fenilo, -SO₂-alquilo(C₁-C₄), -SO₂NR⁵R⁶, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, cicloalcoxi C₃-C₇, hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄)-, -OCF₃, -NR⁵R⁶, R⁵R⁶Nalquilo(C₁-C₄)-, -NR⁷C(O)-alquilo(C₁-C₄), -NR⁷CONR⁵R⁶, -NR⁷SO₂-alquilo(C₁-C₄), -NR⁷SO₂NR⁵R⁶, triazolilo y R⁹, en donde cuando R⁸ es hidrógeno, R^{8a} no es hidrógeno o deuterio y en donde cuando R⁸ es deuterio R^{8a} no es hidrógeno o deuterio;

30 o R⁸ y R^{8a} considerados junto con el carbono al que están unidos representan un anillo saturado de 3 a 6 miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, que está opcionalmente sustituido 1 a 3 veces con oxo, alquilo C₁-C₄, halógeno, alquilhidroxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o -NR⁵R⁶;

m es 0, 1, 2 o 3;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 4. Un compuesto de la reivindicación 1, según la fórmula (I) (C),



en donde

R¹ es fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, naftilo, heterociclilo de 9 o 10 miembros; en donde dicho fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, naftilo, heterociclilo de 9 o 10 miembros, está opcionalmente sustituido con 1 a 3

sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: alquilo C₁-C₆; -CF₃, cicloalquilo C₃-C₇, -C(=O)alquilo(C₁-C₄), -alquil(C₁-C₆)-cicloalquilo(C₃-C₇), -C(=O)-cicloalquilo(C₃-C₇), -C(=O)(fenilo), -C(=O)Oalquilo(C₁-C₄), -C(=O)OH, -C(=O)NR⁵R⁶, -O(alquil C₂-C₄)NR⁵R⁶, fenilo, -SO₂-alquilo(C₁-C₄), -SO₂NR⁵R⁶, ciano, oxo, hidroxilo, halógeno, alcoxi C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄-, -OCF₃, -NR⁵R⁶, R⁵R⁶Nalquilo(C₁-C₄)-, -NR⁷C(=O)-alquilo(C₁-C₄), -NR⁷C(=O)NR⁵R⁶, -NR⁷SO₂-alquilo(C₁-C₄), -NR⁷SO₂NR⁵R⁶ y R⁶;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇, -alquil(C₁-C₃)-cicloalquilo(C₃-C₇), fenilo, y -alquil(C₁-C₃)-fenilo;

R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇, o -alquil(C₁-C₃)-cicloalquilo(C₃-C₇);

o R⁵ y R⁶ considerados junto con el nitrógeno al que están unidos representan un anillo saturado de 3 a 7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo que es oxígeno, nitrógeno o azufre, que está opcionalmente sustituido 1 o 2 veces independientemente con oxo o alquilo C₁-C₄;

R⁷ es hidrógeno o metilo;

R⁹ es un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₄, CF₃, alcoxi C₁-C₄ y -NR⁵R⁶;

cada R² se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₆, hidroxilo y alcoxi C₁-C₄;

R³ se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, hidroxialquilo C₁-C₆- y heterocicloalquilo C₄-C₆, en donde dicho alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, hidroxialquilo C₁-C₆- y heterocicloalquilo C₄-C₆ está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁-C₆, -CF₃, cicloalquilo C₃-C₇, -C(=O)-alquilo(C₁-C₄), -C(=O)-cicloalquilo(C₃-C₇), -C(=O)(fenilo), -C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo(C₁-C₄), -C(=O)NR⁵R⁶, fenilo, -SO₂-alquilo(C₁-C₄), -SO₂NR⁵R⁶, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, cicloalcoxi C₃-C₇, alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄)-, -OCF₃, -NR⁵R⁶, R⁵R⁶N-alquilo(C₁-C₄)-, -NHC(O)-alquilo(C₁-C₄), -NHCONR⁵R⁶, -NHCO₂-alquilo(C₁-C₄), y -NHCO₂NR⁵R⁶;

cada R⁴ y R^{4a} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, hidroxilo o alcoxi C₁-C₆;

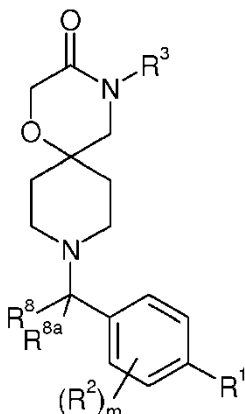
en donde R⁸ y R^{8a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, ciano, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, -alquilhidroxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆, -alquil(C₁-C₄)(=O)OH, -alquil(C₁-C₄)(=O)O-alquilo(C₁-C₄), -alquil(C₁-C₄)(=O)NR⁵R⁶, -alquil(C₁-C₄)(=O)alquilo(C₁-C₄), -alquil(C₁-C₄)SO₂-alquilo(C₁-C₄), -SO₂-alquilo(C₁-C₄), -alquil(C₁-C₄)SO₂NR⁵R⁶, -SO₂NR⁵R⁶, -alquil(C₁-C₄)NR⁵R⁶, -alquil(C₁-C₄)NR⁵SO₂-alquilo(C₁-C₄), -alquil(C₁-C₄)NR⁵SO₂NR⁵R⁶, -alquil(C₁-C₄)NR⁵C(=O)-alquilo(C₁-C₄), -alquil(C₁-C₄)NR⁵C(=O)NR⁵R⁶, alquil(C₁-C₄)(=O)NR⁵OR⁶, triazolilo y R⁹ en donde cualquier resto alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo de: halógeno, alquilo C₁-C₄, -CF₃, cicloalquilo C₃-C₇, -C(=O)-alquilo(C₁-C₄), -C(=O)-cicloalquilo(C₃-C₇), -C(=O)fenilo, -alquil(C₁-C₄)C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo(C₁-C₄), -CONR⁵R⁶, fenilo, -SO₂-alquilo(C₁-C₄), -SO₂NR⁵R⁶, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, cicloalcoxi C₃-C₇, hidroxialquilo C₁-C₄-, alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄)-, -OCF₃, -NR⁵R⁶, R⁵R⁶Nalquilo(C₁-C₄)-, -NR⁷C(O)-alquilo(C₁-C₄), -NR⁷CONR⁵R⁶, -NR⁷SO₂-alquilo(C₁-C₄), -NR⁷SO₂NR⁵R⁶, triazolilo y R⁹, en donde cuando R⁸ es hidrógeno, R^{8a} no es hidrógeno o deuterio y en donde cuando R⁸ es deuterio R^{8a} no es hidrógeno o deuterio;

o R⁸ y R^{8a} considerados junto con el carbono al que están unidos representan un anillo saturado de 3 a 6 miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, que está opcionalmente sustituido 1 a 3 veces con oxo, alquilo C₁-C₄, halógeno, alquilhidroxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o -NR⁵R⁶;

m es 0, 1, 2 o 3;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. Un compuesto de la reivindicación 1, según la fórmula (I) (D),



(I)(D)

en donde

5 R^1 es fenilo, naftilo, quinolilo, isoquinolilo en donde dicho fenilo, naftilo, quinolilo, isoquinolilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de:

alquilo C_1-C_6 ; $-CF_3$, cicloalquilo C_3-C_7 , -ciano, oxo, hidroxilo, halógeno, alcoxi C_1-C_4 , hidroxialquilo C_1-C_4 , alcoxi(C_1-C_4)-alquilo(C_1-C_4)- y $-OCF_3$;

cada R^2 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, ciano y alcoxi C_1-C_4 ;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_7 ,

10 en donde R^8 y R^{8a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, ciano, alquilo C_1-C_4 , -alquilhidroxi C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_6 , -alquil(C_1-C_4) $(=O)OH$, -alquil(C_1-C_4) $(=O)O$ -alquilo(C_1-C_4), -alquil(C_1-C_4) $(=O)NR^5R^6$, -alquil(C_1-C_4) NR^5R^6 , -alquil(C_1-C_4) $NR^5C(=O)$ alquilo(C_1-C_4), -alquil(C_1-C_4) $NR^5C(=O)NR^5R^6$, alquil(C_1-C_4) $(=O)NR^5OR^6$ y triazolilo, en donde cuando R^8 es hidrógeno R^{8a} no es hidrógeno o deuterio y en donde cuando R^8 es deuterio R^{8a} no es hidrógeno o deuterio;

15 R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_4 ;

R^6 es hidrógeno y alquilo C_1-C_4 ,

m es 0, 1, 2 o 3;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 6. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde (a) R^1 es fenilo; o (b) R^1 se selecciona de furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo o triazinilo; o (c) R^1 es naftilo; o (d) R^1 se selecciona de benzofuranilo, isobenzofurilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 1,3-benzodioxolilo, dihidrobenzodioxinilo, benzotienilo, indolizínilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, 1-H-indazolilo, bencimidazolilo, dihidrobencimidazolilo, benzoxazolilo, dihidrobenzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, dihidrobenzoisotiazolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, imidazopiridinilo, imidazopirimidinilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, benzoxadiazolilo, benzotriazolilo, triazolopiridinilo, purinilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, 1,5-naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,7-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo o pteridinilo; en donde en cada uno de (a) a (d) anteriores, dicho grupo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_6 ; $-CF_3$, cicloalquilo C_3-C_7 , $-C(=O)$ -alquilo(C_1-C_4), -alquil(C_1-C_6)-cicloalquilo(C_3-C_7), $-C(=O)$ -cicloalquilo(C_3-C_7), $-C(=O)$ (fenilo), $-C(=O)O$ -alquilo(C_1-C_4), $-C(=O)OH$, $-C(=O)NR^5R^6$, $-O$ (alquil C_1-C_4) NR^5R^6 , fenilo, $-SO_2$ -alquilo(C_1-C_4), $-SO_2NR^5R^6$, ciano, oxo, hidroxilo, halógeno, alcoxi C_1-C_4 , cicloalquil(C_3-C_7)-alcoxi(C_1-C_4), hidroxialquilo C_1-C_4 , alcoxi(C_1-C_4)-alquilo(C_1-C_4)-, $-OCF_3$, $-NR^5R^6$, R^5R^6N -alquilo(C_1-C_4)-, $-NR^7C(=O)$ alquilo(C_1-C_4), $-NR^7C(=O)NR^5R^6$, $-NR^7SO_2$ -alquilo(C_1-C_4)-, $-NR^7SO_2NR^5R^6$ y R^9 .

35 7. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R^1 se selecciona de fenilo y quinolinilo opcionalmente sustituido.

8. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R^2 está ausente, o es fluoro, hidroxilo, metilo o metoxi.

9. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R³ se selecciona de etilo, isopropilo, 1-metilciclopropilo, 1-hidroxi-metilciclopropilo y ciclopropilo.

10. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, en donde:

5 R¹ se selecciona del grupo de: fenilo, indolilo, benzofuranilo, indazolilo, benzoimidazolinilo, naftalilo, quinolilo, y en donde dicho fenilo, indolilo, benzofuranilo, indazolilo, benzoimidazolinilo, naftalilo, quinolilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de: alquilo C₁-C₄, metiloxi, ciano, NR⁵R⁶ y halógeno,

cada R² se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₆, hidroxilo y alcoxi C₁-C₄;

R³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ y ciclopropilo; y

10 cada R⁴ y R^{4a} se selecciona independientemente de hidrógeno, oxo, halógeno o alquilo C₁-C₆;

15 cada R⁸ y R^{8a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, ciano, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, -alquilhidroxilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆, -alquil(C₁-C₄)(=O)OH, -alquil(C₁-C₄)(=O)O-alquilo(C₁-C₄), -alquil(C₁-C₄)(=O)NR⁵R⁶, alquil(C₁-C₄)NR⁵R⁶, triazolilo y R⁹, en donde cualquier resto alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo de: halógeno, alquilo C₁-C₄, -CF₃, cicloalquilo C₃-C₇, -C(=O)-alquilo(C₁-C₄), -C(=O)-cicloalquilo(C₃-C₇), -C(=O)fenilo, carboxilo, -C(=O)-Oalquilo(C₁-C₄), -CONR⁵R⁶, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, -SO₂-alquilo(C₁-C₄), -SO₂NR⁵R⁶, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, cicloalcoxi C₃-C₇, hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄), -OCF₃, -NR⁵R⁶, R⁵R⁶N-alquilo(C₁-C₄), -NHC(O)-alquilo(C₁-C₄), -NR⁶CONR⁵R⁶, -NR⁶SO₂-alquilo(C₁-C₄), -NR⁶SO₂NR⁵R⁶ y R⁹, en donde cuando un R⁸ es hidrógeno o deuterio, el otro R⁸ no es hidrógeno o deuterio;

20 m es 0, 1, 2 o 3; Y es C o N;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

11. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, seleccionado de:

ácido 2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(4-(quinolin-7-il)fenil)acético;

2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(4-(quinolin-7-il)fenil)acetamida;

25 2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-N,N-dimetil-2-(4-(quinolin-7-il)fenil)acetamida;

2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-N-metil-2-(4-(quinolin-7-il)fenil)acetamida;

3-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-3-(4-(quinolin-7-il)fenil)propanoato de metilo;

ácido 3-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-3-(4-(quinolin-7-il)fenil)propanoico;

(-)-3-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-3-(4-(quinolin-7-il)fenil)propanamida;

30 (+)-3-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-3-(4-(quinolin-7-il)fenil)propanamida;

(+)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undec-9-il)-2-[2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]acetamida;

(-)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undec-9-il)-2-[2-fluoro-4-(7-quinolinil)fenil]acetamida;

(+)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(3-metilquinolin-7-il)fenil)acetamida;

35 (-)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(3-metilquinolin-7-il)fenil)acetamida;

4-ciclopropil-9-(1-(4-(quinolin-7-il)fenil)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona;

4-ciclopropil-9-(1-(3-fluoro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona;

(+)-4-ciclopropil-9-(1-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona;

40 (-)-4-ciclopropil-9-(1-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona;

2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(4-(quinolin-7-il)fenil)acetanitrilo;

ácido 2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)acético;

(-)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(4-(quinolin-7-il)fenil)acetamida;

- (+)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(4-(quinolin-7-il)fenil)acetamida;
 2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)acetamida;
 4-ciclopropil-9-(2-hidroxi-1-(4-(quinolin-7-il)fenil)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona;
 5 3-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-3-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)propanoato de metilo;
 4-ciclopropil-9-(2-oxo-1-(4-(quinolin-7-il)fenil)propil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona;
 (+)-4-ciclopropil-9-(1-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-2-hidroxi)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona;
 (-)-4-ciclopropil-9-(1-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-2-hidroxi)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona;
 10 (+)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro [5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-N-metilacetamida;
 (-)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-N-metilacetamida;
 (+)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-2-(4-(1-(hidroximetil)ciclopropil)-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida;
 15 (-)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-2-(4-(1-(hidroximetil)ciclopropil)-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida;
 (+)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(2-metilquinolin-7-il)fenil)acetamida;
 20 (-)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(2-metilquinolin-7-il)fenil)acetamida;
 2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(3-fluoro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
 2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(2-hidroxiquinolin-7-il)fenil)acetamida;
 2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(3,4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
 25 (+)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-N-hidroxiacetamida;
 (-)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-N-hidroxiacetamida;
 (+)-4-ciclopropil-9-(1-(2,6-difluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-2-hidroxi)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona;
 (-)-4-ciclopropil-9-(1-(2,6-difluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-2-hidroxi)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona;
 30 (+)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-5-il)fenil)acetamida;
 (-)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-5-il)fenil)acetamida;
 (-)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-N,N-dimetilacetamida;
 35 (+)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-N,N-dimetilacetamida;
 (+)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(2-metilquinolin-5-il)fenil)acetamida;
 (-)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(2-metilquinolin-5-il)fenil)acetamida;
 40 (+)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(3-metoxiquinolin-7-il)fenil)acetato de metilo;
 (-)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(3-metoxiquinolin-7-il)fenil)acetato de metilo;

- (+)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(2-idroxiquinolin-7-il)fenil)acetamida;
- (-)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(2-idroxiquinolin-7-il)fenil)acetamida;
- 5 (+)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-N-metoxiacetamida;
- (-)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-N-metoxiacetamida;
- (+)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(8-fluoroquinolin-7-il)fenil)acetamida;
- 10 (-)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(8-fluoroquinolin-7-il)fenil)acetamida;
- (+)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(8-metoxiquinolin-7-il)fenil)acetamida;
- (-)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(8-metoxiquinolin-7-il)fenil)acetamida;
- 2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2,6-difluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)acetamida;
- 2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)acetato de etilo;
- 15 (+)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro [5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)acetamida;
- (-)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro [5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)acetamida;
- (+)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(3-fluoroquinolin-7-il)fenil)acetamida;
- 20 (-)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro [5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(3-fluoroquinolin-7-il)fenil)acetamida;
- 2-(4-(3-cianoquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida;
- (+)-2-(4-(3-cianoquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida;
- 25 (-)-2-(4-(3-cianoquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida;
- (+)-2-(4-(3-cloroquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida;
- (-)-2-(4-(3-cloroquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida;
- 30 2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(8-fluoroquinolin-7-il)fenil)acetamida;
- (+)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(8-fluoroquinolin-7-il)fenil)acetamida;
- (-)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(8-fluoroquinolin-7-il)fenil)acetamida;
- 35 2-(2,6-difluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida;
- (+)-2-(2,6-difluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida;
- (-)-2-(2,6-difluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida;
- (+)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2,6-difluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)acetamida;
- (-)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2,6-difluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)acetamida;
- 40 (+)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(3-metoxiquinolin-7-il)fenil)acetamida;
- (-)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(3-metoxiquinolin-7-il)fenil)acetamida;

- (+)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(8-metoxiquinolin-7-il)fenil)acetamida;
- (-)-2-(4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(8-metoxiquinolin-7-il)fenil)acetamida;
- 5 4-ciclopropil-9-((2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)(4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona;
- (+)-4-ciclopropil-9-((2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)(4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona;
- (-)-4-ciclopropil-9-((2-fluoro-4-(quinolin-7-il)fenil)(4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona;
- 10 2-(4-(3-cianoquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida;
- (+)-2-(4-(3-cianoquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida;
- (-)-2-(4-(3-cianoquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida;
- 2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(3-metilquinolin-7-il)fenil)acetamida;
- (+)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(3-metilquinolin-7-il)fenil)acetamida;
- 15 (-)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(3-metilquinolin-7-il)fenil)acetamida;
- (+)-2-(4-(3-cloroquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida;
- (-)-2-(4-(3-cloroquinolin-7-il)-2-fluorofenil)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)acetamida;
- (+)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(3-fluoroquinolin-7-il)fenil)acetamida;
- (-)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(3-fluoroquinolin-7-il)fenil)acetamida;
- 20 (+)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(3-metoxiquinolin-7-il)fenil)acetamida; y
- (-)-2-(4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-2-(2-fluoro-4-(3-metoxiquinolin-7-il)fenil)acetamida;
- o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25 13. Un compuesto de fórmula (I) como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable para usar en terapia.
14. Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar en el tratamiento del cáncer.
15. Una combinación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de
- 30 a) un compuesto de fórmula (I), como se describe en la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y
- b) al menos un agente antineoplásico;
- para usar en el tratamiento del cáncer.