

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 894 128**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14	(2006.01) A61K 31/455	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01) A61K 31/4985	(2006.01)
C07D 413/12	(2006.01) A61K 31/506	(2006.01)
C07D 417/12	(2006.01) A61K 31/517	(2006.01)
C07D 417/14	(2006.01)	
A61P 21/00	(2006.01)	
A61P 9/00	(2006.01)	
A61P 29/00	(2006.01)	
A61P 35/00	(2006.01)	
A61P 37/00	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.07.2018 PCT/US2018/041562**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.01.2019 WO19014303**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.07.2018 E 18746511 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.08.2021 EP 3652165**

54 Título: **Inhibidores aminoheterocíclicos de cinco miembros y aminoheterocíclicos bicíclicos de 5,6 o 6,6 miembros de ROCK para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca**

30 Prioridad:

12.07.2017 US 201762531590 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.02.2022

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US**

72 Inventor/es:

**PINTO, DONALD J. P. y
MAISHAL, TARUN KUMAR**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 894 128 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 aminoheterocíclicos de cinco miembros y aminoheterocíclicos bicíclicos de 5,6 o 6,6 miembros de ROCK para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

Campo de la invención

La presente invención se refiere en general a compuestos aminoheterocíclicos monocíclicos o bicíclicos novedosos y análogos de los mismos como inhibidores de Rho cinasas, composiciones que los contienen y su uso, por ejemplo, para el tratamiento o la profilaxis de trastornos asociados a la actividad aberrante de la Rho cinasa.

Antecedentes de la invención

La Rho-cinasa (ROCK) es un miembro de la familia de proteínas cinasas de serina-treonina. ROCK existe en dos isoformas, ROCK1 y ROCK2 (Ishizaki, T. *et al.*, EMBO J., 15:1885-1893 (1996)). ROCK se ha identificado como una molécula efectora de RhoA, una pequeña proteína de unión a GTP (proteína G) que desempeña una función clave en múltiples rutas de señalización celular. ROCK y RhoA se expresan de forma ubicua a través de los tejidos. La ruta de señalización RhoA/ROCK está implicada en varias funciones celulares, tales como la organización ACTIN®, adhesión celular, migración celular y citocinesis (Riento, K. *et al.*, Nat. Rev. Mol. Cell Biol., 4:446-456 (2003)). También está directamente implicada en la regulación de la contracción del músculo liso (Somlyo, A.P., Nature, 389:908-911 (1997)). Tras la activación de su receptor, RhoA se activa y, a su vez, activa a ROCK. La ROCK activada fosforila la subunidad de unión a miosina de la fosfatasa de cadena ligera de miosina, que inhibe la actividad de la fosfatasa y da lugar a la contracción. La contracción del músculo liso en la vasculatura aumenta la presión sanguínea, dando lugar a hipertensión.

En la bibliografía hay pruebas considerables de que la ruta de señalización Rho A/ROCK desempeña una función importante en la transducción de señales iniciada por varios factores vasoactivos, por ejemplo, la angiotensina II (Yamakawa, T. *et al.*, Hypertension, 35:313-318 (2000)), urotensina II (Sauzeau, V. *et al.*, Circ. Res., 88:1102-1104 (2001)), endotelina-1 (Tangikijvanich, P. *et al.*, Hepatology, 33:74-80 (2001)), serotonina (Shimokawa, H., Jpn. Circ. J., 64:1-12 (2000)), noradrenalina (Martinez, M.C. *et al.*, Am. J. Physiol., 279:H1228-H1238 (2000)) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PGDF) (Kishi, H. *et al.*, J. Biochem., 128:719-722 (2000)). Muchos de estos factores están implicados en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular.

Estudios adicionales en la bibliografía, algunos usando los inhibidores de ROCK conocidos fasudil (Asano, T. *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 241:1033-1040 (1987)) o Y-27632 (Uehata, M. *et al.*, Nature, 389:990-994 (1997)), ilustran además la conexión entre ROCK y la enfermedad cardiovascular. Por ejemplo, se ha mostrado que la expresión y la actividad de ROCK son elevadas en ratas espontáneamente hipertensas, lo que sugiere una conexión con el desarrollo de hipertensión en estos animales (Mukai, Y. *et al.*, FASEB J., 15:1062-1064 (2001)). El inhibidor de ROCK Y-27632 (Uehata, M. *et al.*, Nature, *ibid.*) se mostró que reducía significativamente la presión sanguínea en tres modelos de hipertensión de ratas, incluyendo los modelos de rata espontáneamente hipertensa, rata hipertensa por enfermedad renal y rata hipertensa por sal de acetato de desoxicortisona, aunque solo tenía un efecto leve sobre la presión sanguínea en ratas de control. Esto refuerza la conexión entre ROCK y la hipertensión.

Otros estudios sugieren una conexión entre ROCK y la aterosclerosis. Por ejemplo, la transferencia génica de una forma dominante negativa de ROCK suprimió la formación de la neoíntima después del daño por globo en arterias femorales de porcino (Eto, Y. *et al.*, Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 278:H1744-H1750 (2000)). En un modelo similar, el inhibidor de ROCK Y-27632 también inhibió la formación de la neoíntima en ratas (Sawada, N. *et al.*, Circulation, 101:2030-2033 (2000)). En un modelo porcino de estenosis coronaria inducida por IL-1 beta, se demostró que el tratamiento a largo plazo con el inhibidor de ROCK, fasudil, reducía progresivamente la estenosis coronaria, así como promovía una regresión del remodelado coronario constrictivo (Shimokawa, H. *et al.*, Cardiovascular Res., 51:169-177 (2001)).

Las investigaciones adicionales sugieren que un inhibidor de ROCK sería útil en el tratamiento de otras enfermedades cardiovasculares. Por ejemplo, en un modelo de ictus en rata, se demostró que el fasudil reducía tanto la magnitud del infarto como el déficit neurológico (Toshima, Y., Stroke, 31:2245-2250 (2000)). Se demostró que el inhibidor de ROCK, Y-27632, mejoraba la hipertrofia ventricular, la fibrosis y la función en un modelo de insuficiencia cardíaca congestiva de ratas sensibles a la sal Dahl (Kobayashi, N. *et al.*, Cardiovascular Res., 55:757-767 (2002)).

Otros estudios en animales o clínicos han implicado a ROCK en enfermedades adicionales, incluyendo el vasoespasma coronario (Shimokawa, H. *et al.*, Cardiovasc. Res., 43:1029-1039 (1999)), el vasoespasma cerebral (Sato, M. *et al.*, Circ. Res., 87:195-200 (2000)), la lesión por isquemia/reperfusión (Yada, T. *et al.*, J. Am. Coll. Cardiol., 45:599-607 (2005)), la hipertensión pulmonar (Fukumoto, Y. *et al.*, Heart, 91:391-392 (2005)), la angina (Shimokawa, H. *et al.*, J. Cardiovasc. Pharmacol., 39:319-327 (2002)), la nefropatía (Satoh, S. *et al.*, Eur. J. Pharmacol., 455:169-174 (2002)) y la disfunción eréctil (Gonzalez-Cadavid, N.F. *et al.*, Endocrine, 23:167-176 (2004)).

En otro estudio, se ha demostrado que la inhibición de la ruta de señalización RhoA/ROCK permite la formación de

múltiples lamelipodios competidores que interrumpen la migración productiva de los monocitos (Worthylake, R.A. *et al.*, J. Biol. Chem., 278:13578-13584 (2003)). También se ha informado que los inhibidores de molécula pequeña de Rho cinasa son capaces de inhibir la quimiotaxis mediada por MCP-1 *in vitro* (Iijima, H., Bioorg. Med. Chem., 15:1022-1033 (2007)). Debido a la dependencia de la migración de las células inmunitarias de la ruta de señalización RhoA/ROCK se podría prever que la inhibición de la Rho cinasa también sería beneficiosa para enfermedades tales como la artritis reumatoide, la psoriasis y la enfermedad intestinal inflamatoria.

Los estudios anteriores proporcionan pruebas de una conexión entre ROCK y enfermedades cardiovasculares incluyendo hipertensión, aterosclerosis, reestenosis, ictus, insuficiencia cardíaca, vasoespasma coronario, vasoespasma cerebral, lesión por isquemia/reperfusión, hipertensión pulmonar y angina de pecho, así como enfermedad renal y disfunción eréctil. Dado el efecto demostrado de ROCK sobre el músculo liso, los inhibidores de ROCK también pueden ser útiles en otras enfermedades que implican hiperreactividad del músculo liso, incluyendo asma y glaucoma (Shimokawa, H. *et al.*, Arterioscler. Thromb. Vase. Biol., 25:1767-1775 (2005)). Además, la Rho-cinasa se ha indicado como una diana farmacológica para el tratamiento de diversas otras enfermedades, incluyendo la inflamación y la hiperreactividad de las vías respiratorias (Henry, P.J. *et al.*, Pulm. Pharmacol Ther., 18:67-74 (2005)), el cáncer (Rattan, R. *et al.*, J. Neurosci. Res., 83:243-255 (2006); Lepley, D. *et al.*, Cancer Res., 65:3788-3795 (2005)), las enfermedades fibróticas (Jiang, C. *et al.*, Int. J. Mol. Sci., 13:8293-8307 (2012); Zhou, L. *et al.*, Am. J. Nephrol., 34:468-475 (2011)), así como trastornos neurológicos, tales como lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, ictus y dolor neuropático (Mueller, B.K. *et al.*, Nat. Rev. Drug Disc., 4:387-398 (2005); Sun, X. *et al.*, J. Neuroimmunol., 180:126-134 (2006)).

Sigue habiendo una necesidad médica no satisfecha de nuevos fármacos para tratar la enfermedad cardiovascular. En la actualización de 2012 de las Estadísticas sobre Cardiopatías e Ictus de la Asociación Americana del Corazón (Circulation, 125:e2-e220 (2012)), se informó que las enfermedades cardiovasculares representaban el 32,8 % de todas las muertes en los Estados Unidos, representando la cardiopatía coronaria ~1 de cada 6 fallecimientos totales en los Estados Unidos. Contribuyendo a estos números, se descubrió que ~33,5 % de la población adulta de los Estados Unidos era hipertensa y se estimó que en 2010, ~6,6 millones de adultos en Estados Unidos tendrán insuficiencia cardíaca. Por lo tanto, a pesar de la cantidad de medicamentos disponibles para tratar las enfermedades cardiovasculares (CVD, por sus siglas en inglés), incluyendo diuréticos, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueantes de angiotensina y bloqueantes del canal de calcio, las CVD se mantienen poco controladas o resistentes a la medicación actual en muchos pacientes.

Hay muchos informes de inhibidores de ROCK en investigación (véanse, por ejemplo, los documentos US 2012/0122842 A1, US 2010/0041645 A1, US 2008/0161297 A1, y Hu, E. *et al.*, Exp. Opin. Ther. Targets, 9:715-736 (2005)). Los informes también incluyen los documentos WO2014/113620, WO 2014/134388, WO 2014/134391, WO2015/002915, WO2015/002926, WO2016/010950, WO2016/028971, WO2016/112236 y WO2016/144936, todos los cuales están asignados al presente solicitante. Sin embargo, el fasudil es el único inhibidor de ROCK comercializado en este momento. En Japón se aprobó una formulación i.v. para el tratamiento de vasoespasma cerebral. Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de nuevos productos terapéuticos, incluyendo inhibidores de ROCK, para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades neurológicas, enfermedades renales, enfermedades fibróticas, asma bronquial, disfunción eréctil y glaucoma.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos aminoheterocíclicos monocíclicos o bicíclicos novedosos, análogos de los mismos, incluyendo estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, que son útiles como inhibidores selectivos de Rho cinasas.

La presente invención también proporciona procesos e intermedios para fabricar los compuestos de la presente invención.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

Los compuestos de la invención pueden usarse en el tratamiento y/o la profilaxis de afecciones asociadas a la actividad aberrante de ROCK.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en terapia.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de una afección asociada a la actividad aberrante de ROCK.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención como se ha descrito anteriormente para su uso en el tratamiento de una enfermedad cardiovascular o relacionada en un paciente que necesita dicho tratamiento. Los ejemplos de dichas enfermedades que pueden tratarse incluyen, por ejemplo,

hipertensión, aterosclerosis, reestenosis, ictus, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, arteriopatía coronaria, arteriopatía periférica, vasoespasma coronario, vasoespasma cerebral, lesión por isquemia/reperfusión, hipertensión pulmonar, angina de pecho, disfunción eréctil y enfermedad renal.

5 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención, como se ha descrito anteriormente, para su uso en el tratamiento de enfermedades que implican hiperreactividad del músculo liso incluyendo asma, disfunción eréctil y glaucoma en un paciente que necesita dicho tratamiento.

10 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención, como se ha descrito anteriormente, para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas, al menos parcialmente, por Rho cinasa, incluyendo enfermedades fibróticas, oncológicas, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, ictus, dolor neuropático, artritis reumatoide, psoriasis y enfermedad inflamatoria del intestino en un paciente que necesita dicho tratamiento.

15 En aún otros aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos mencionados anteriormente, a procesos para preparar los compuestos e intermedios mencionados anteriormente usados en estos procesos.

20 Los compuestos de la invención pueden usarse en solitario, en combinación con otros compuestos de la presente invención, o en combinación con uno o más, preferentemente de uno a dos agentes distintos.

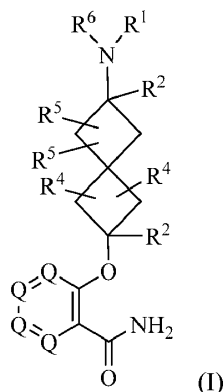
Estas y otras características de la invención se expondrán ampliamente conforme continúe la divulgación.

Descripción detallada de la invención

25

I. COMPUESTOS DE LA INVENCION

En un aspecto, la presente invención proporciona, entre otros, compuestos de Fórmula (I):



30

o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde

35 Q, en cada caso, se selecciona independientemente de CR³ y N; siempre que Q no sea CR³ y que no más de dos variables Q sean N;

R¹ es un heterociclo de 4-15 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR⁸, O y S(O)_p, en donde dicho heterociclo está sustituido con 1-6 R⁷;

40 R², en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi C₁₋₄, -OH, CN, -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄) y -CON(alquilo C₁₋₄)₂;

45 R³, en cada caso, se selecciona independientemente de H, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -CH₂OH, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -CO₂H, -CH₂CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CH₂NH₂, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, -OCH₂CO₂H, -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHSO₂(alquilo C₁₋₄), -SO₂NH₂, -C(=NH)NH₂, carbociclo y heterociclo, en donde dicho alquilo, alcoxi, alquiltio, haloalquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

R⁴ y R⁵, en cada caso, se seleccionan independientemente de H, OH, -Oalquilo C₁₋₃ sustituido con 0-4 R^d, alquilo C₁₋₃ con sustituido con 0-4 R^d;

R⁶ se selecciona entre H y alquilo C₁₋₄;

50 R⁷, en cada caso, se selecciona independientemente de H, =O, NO₂, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CN, OH, CF₃, -(CH₂)_n-CO₂H, -(CH₂)_n-CO₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_n-NR⁸R⁸, -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCOCF₃, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₃O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂OH, -NHCO₂(CH₂)₂NH₂, -NHCO₂(CH₂)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHCO₂CH₂CO₂H, -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHC(O)NR⁸R⁸, -NHSO₂(alquilo C₁₋₄),

-SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₄), -SO₂N(alquilo C₁₋₄)₂, -SO₂NH(CH₂)₂OH, -SO₂NH(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_n-CONR⁸R⁸, -O(CH₂)_n-carbociclo, -O(CH₂)_n-heterociclo, -NHCO-carbociclo, -NHCO-heterociclo, -(CH₂)_n-carbociclo y -(CH₂)_n-heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR⁸, O y S(O)_p, en donde dicho alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

R⁸, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, alquienilo C₂₋₄, alquiniilo C₂₋₄, -(CH₂)_n-C(O)alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-C(O)carbociclo, -(CH₂)_n-C(O)heterociclo, -(CH₂)_n-C(O)NR^aR^a, -(CH₂)_n-C(O)O-alquilo, -(CH₂)_n-C(O)O-carbociclo, -(CH₂)_n-C(O)O-heterociclo, -(CH₂)_n-SO₂alquilo, -(CH₂)_n-SO₂carbociclo, -(CH₂)_n-SO₂heterociclo, -(CH₂)_n-SO₂NR^aR^a, -(CH₂)_n-carbociclo y -(CH₂)_n-heterociclo, en donde dicho alquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

como alternativa, R⁸ y R⁸ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-4 R⁹;

R⁹, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, CN, OH, NO₂, CHF₂, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CH₂OH, CO(alquilo C₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_nNR^aR^a, -(CH₂)_nCONR^aR^a, -O(CH₂)_ncarbociclo, -O(CH₂)_nheterociclo, -O(CH₂)_nNR^aR^a, -(CR¹⁰R¹⁰)_n-heterociclo de 4-10 miembros, en donde dicho alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b;

R¹⁰ se selecciona entre H y alquilo C₁₋₄;

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_nOH, CO(alquilo C₁₋₄), COCF₃, CO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CONH-alquilen C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), alquilen C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), R^c, CO₂R^c y CONHR^c; como alternativa, R^a y R^a se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dicho alquilo, alquilen y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b;

R^b, en cada caso, se selecciona independientemente de =O, OH, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, OCF₃, NH₂, NO₂, N(alquilo C₁₋₄)₂, CO(alquilo C₁₋₄), CO(haloalquilo C₁₋₄), CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH-alquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -CONH-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -alquilen C₁₋₄-O-P(O)(OH)₂, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -R^c, COR^c, CO₂R^c y CONHR^c;

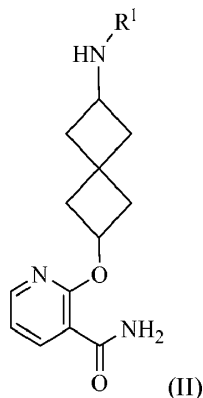
R^c, en cada caso, se selecciona independientemente de -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-fenilo y -(CH₂)_n-heterociclo de 5 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p; en donde cada resto del anillo está sustituido con 0-2 R^d;

R^d, en cada caso, se selecciona independientemente de =O, halógeno, -OH, alquilo C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₄ y -NHCO(alquilo C₁₋₄) y heterociclo que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p;

n, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3 y 4; y

p, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1 y 2.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (II):



o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde

R¹ es un heterociclo de 4-10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR⁸, O y S(O)_p, en donde dicho heterociclo está sustituido con 1-5 R⁷;

R⁷, en cada caso, se selecciona independientemente de H, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CN, OH, CF₃, -(CH₂)_n-CO₂H, -(CH₂)_n-CO₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_n-NR⁸R⁸, -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCOCF₃, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₃O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂OH, -NHCO₂(CH₂)₂NH₂, -NHCO₂(CH₂)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHCO₂CH₂CO₂H, -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHC(O)NR⁸R⁸, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₄), -SO₂N(alquilo C₁₋₄)₂, -SO₂NH(CH₂)₂OH, -SO₂NH(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_n-CONR⁸R⁸, -O(CH₂)_n-carbociclo, -O(CH₂)_n-heterociclo, -NHCO-carbociclo, -NHCO-heterociclo, -(CH₂)_n-carbociclo y -(CH₂)_n-heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR⁸, O y S(O)_p, en donde dicho alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

R⁸, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-carbociclo y -(CH₂)_n-heterociclo, en donde dicho alquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

como alternativa, R⁸ y R⁸ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo

de 4 a 10 miembros sustituido con 0-4 R⁹;

R⁹, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, OH, NO₂, CHF₂, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CH₂OH, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_nNR^aR^a, -(CH₂)_nCONR^aR^a, -O(CH₂)_nheterociclo, -O(CH₂)₍₂₋₄₎NR^aR^a, -(CH₂)_n-heterociclo de 4-10 miembros, en donde dicho alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b;

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_nOH, CO(alquilo C₁₋₄), COCF₃, CO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CONH-alquilen C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), alquilen C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), R^c, CO₂R^c y CONHR^c; como alternativa, R^a y R^a se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dicho alquilo, alquilen y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b;

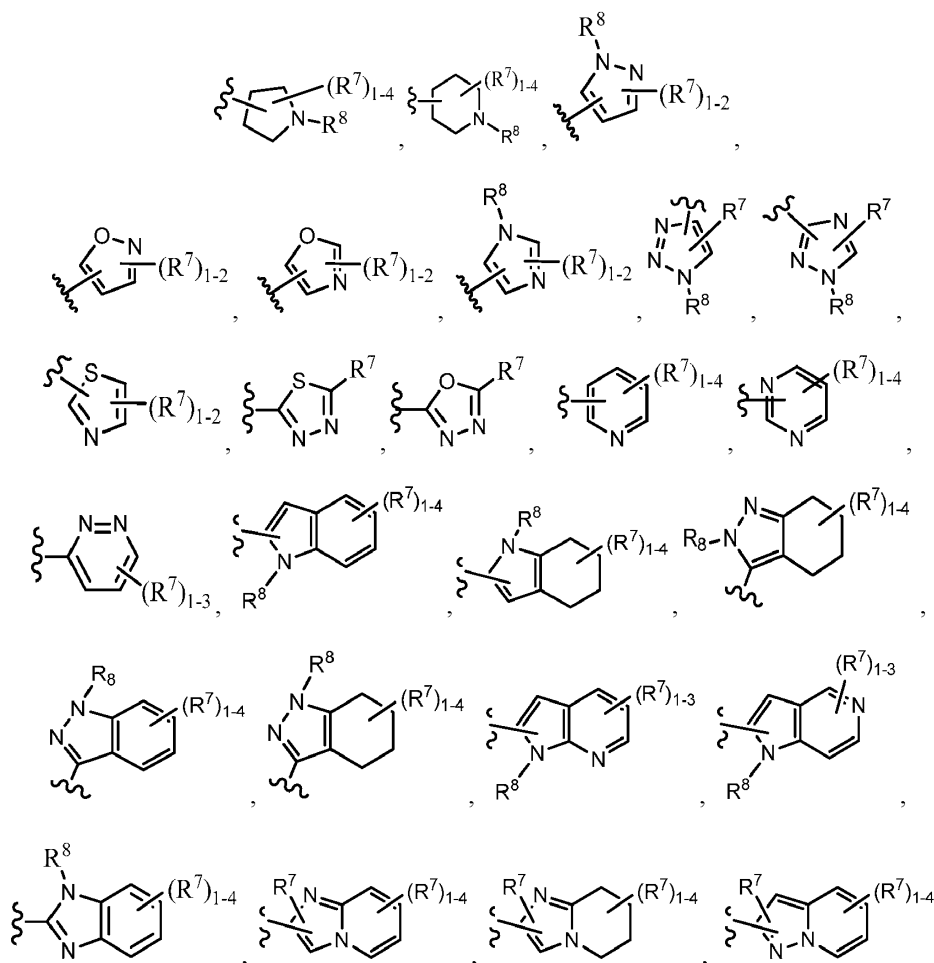
R^b, en cada caso, se selecciona independientemente de =O, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, OCF₃, NH₂, NO₂, N(alquilo C₁₋₄)₂, CO(alquilo C₁₋₄), CO(haloalquilo C₁₋₄), CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH-alquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -CONH-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -alquilen C₁₋₄-O-P(O)(OH)₂, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -R^c, COR^c, CO₂R^c y CONHR^c;

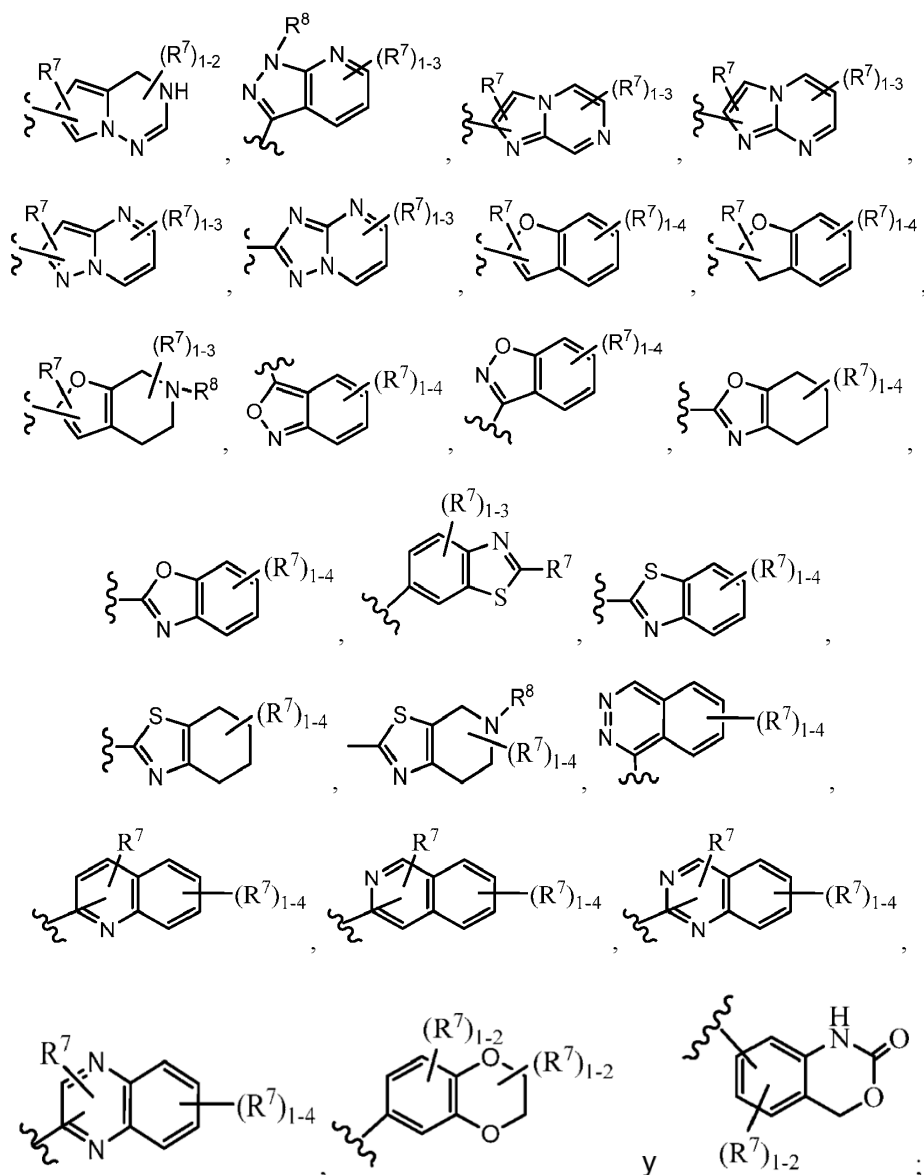
R^c, en cada caso, se selecciona independientemente de -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-fenilo y -(CH₂)_n-heterociclo de 5 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p; en donde cada resto del anillo está sustituido con 0-2 R^d;

R^d, en cada caso, se selecciona independientemente de =O, halógeno, -OH, alquilo C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₄ y -NHCO(alquilo C₁₋₄) y heterociclo que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p;

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (II) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde

R¹ se selecciona de





5

10

15

20

25

30

R^7 , en cada caso, se selecciona independientemente de H, =O, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CN, OH, CF_3 , $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2$ (alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-NHCO$ (alquilo C_{1-4}), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2$ (alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_2O$ (alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_3O$ (alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N$ (alquilo C_{1-4})₂, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2$ (alquilo C_{1-4}), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHCO_2$ (alquilo C_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$ (alquilo C_{1-4}), $-SO_2N$ (alquilo C_{1-4})₂, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O$ (alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n$ -carbociclo, $-O(CH_2)_n$ -heterociclo, $-NHCO$ -carbociclo, $-NHCO$ -heterociclo, $-(CH_2)_n$ -carbociclo y $-(CH_2)_n$ -heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8 , O y S(O)_p, en donde dicho alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^9 ;

R^8 , en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_n$ -carbociclo y $-(CH_2)_n$ -heterociclo, en donde dicho alquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^9 ;

como alternativa, R^8 y R^8 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-4 R^9 ;

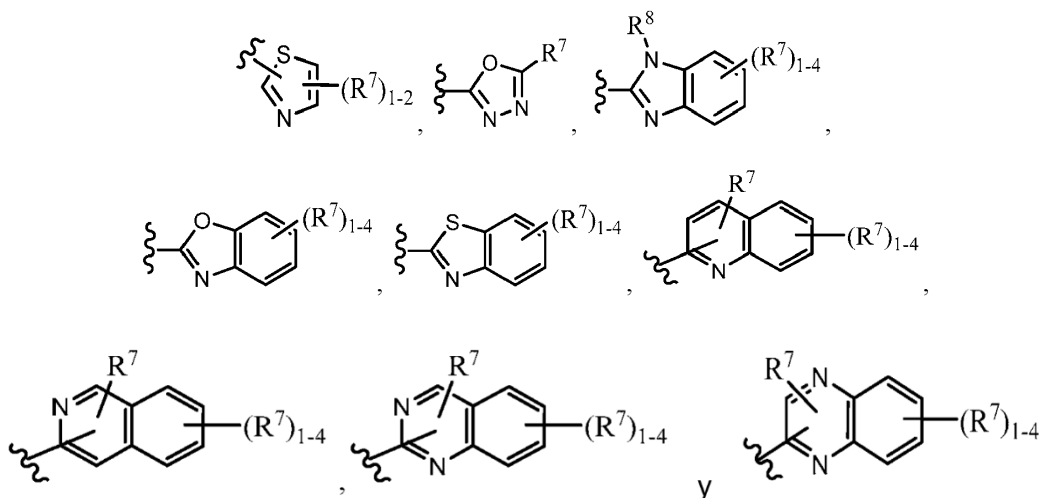
R^9 , en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, OH, NO_2 , CHF_2 , CF_3 , alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CH_2OH , CO_2H , CO_2 (alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nCONR^aR^a$, $-O(CH_2)_n$ -heterociclo, $-O(CH_2)_{(2-4)}NH_2$, $-(CH_2)_n$ -heterociclo de 4-10 miembros, en donde dicho alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b ;

R^a , en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-4}

R^b , en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno y alquilo C_{1-4} ; y otras variables son como se han definido en la Fórmula (I) anterior.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (II) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde

R¹ se selecciona de



R⁷, en cada caso, se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -NR⁸R⁸, un carbociclo y un heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR⁸, O y S(O)_p, en donde dicho alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

R⁸, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄,

y -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆;

como alternativa, R⁸ y R⁸ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-4 R⁹;

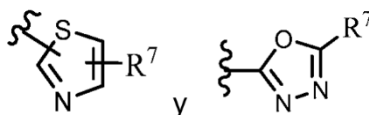
R⁹, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, OH, CHF₂, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CH₂OH, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄) y CONR^aR^a;

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₄; y

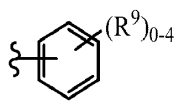
otras variables son como se han definido en la Fórmula (II) anterior.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (II) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde

R¹ se selecciona de



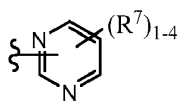
R⁷ es



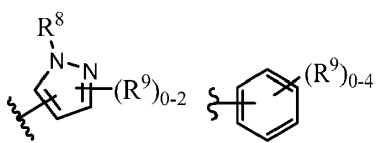
R⁹, en cada caso, se selecciona independientemente de F, Cl, Br, OH, CHF₂, CF₃, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄; y otras variables son como se han definido en la Fórmula (II) anterior.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (II) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde

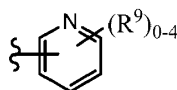
R¹ es



R⁷ se selecciona de H, CN,



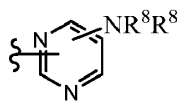
y



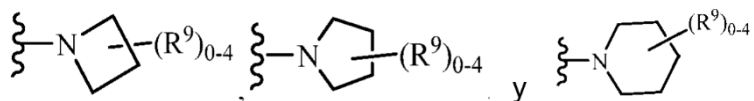
R⁹, en cada caso, se selecciona independientemente de F, Cl, Br, CN, OH, CHF₂, CF₃, alquilo C₁₋₄, OCHF₂, OCF₃, CHF₂, OCH₂F, CH₂OH y C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂; y otras variables son como se han definido en la Fórmula (II) anterior.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (II) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde

R¹ es



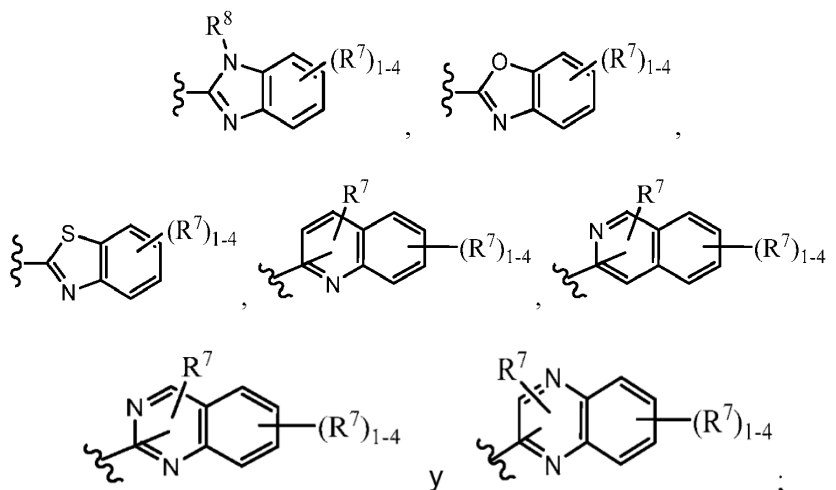
R⁸, en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, en donde dicho alquilo y cicloalquilo están sustituidos con 0-4 R⁹; o R⁸ y R⁸ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar



R⁹, en cada caso, se selecciona independientemente de F, Cl, Br, CN, OH, CHF₂, CF₃, alquilo C₁₋₄, OCHF₂, OCF₃, CHF₂, OCH₂F y CH₂OH; y otras variables son como se han definido en la Fórmula (II) anterior.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (II) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde

R¹ se selecciona de



R⁷, en cada caso, se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, un heterociclo que

comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR⁸, O y S(O)_p, en donde dicho alquilo, alcoxi y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

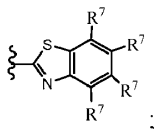
R⁸ se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₄;

R⁹, en cada caso, se selecciona independientemente de F, Cl y Br; y

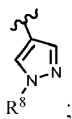
otras variables son como se han definido en la Fórmula (II) anterior.

La invención puede realizarse de otras formas específicas. Esta invención también incluye todas las combinaciones de aspectos alternativos de la invención indicados en el presente documento. Se entiende que cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención se pueden tomar en combinación con cualquier otra realización para describir realizaciones adicionales de la presente invención. Además, se pretende que cualquier elemento (incluyendo definiciones individuales variables) de una realización se combine con cualquiera y todos los demás elementos de cualquiera de las realizaciones para describir realizaciones adicionales.

Por ejemplo, en una realización no limitante de Fórmula (II), R¹ es

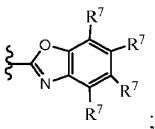


R⁷, en cada caso, se selecciona independientemente de H, halógeno, y



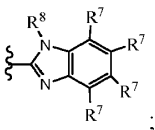
y R⁸ se selecciona de H y alquilo C₁₋₄.

En otra realización no limitante de Fórmula (II), R¹ es



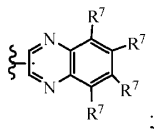
y R⁷, en cada caso, se selecciona independientemente de H y halógeno.

En otra realización no limitante de Fórmula (II), R¹ es



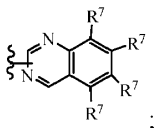
R⁷, en cada caso, se selecciona independientemente de H y halógeno; y R⁸ se selecciona de H y alquilo C₁₋₄.

En otra realización no limitante de Fórmula (II), R¹ es



R⁷, en cada caso, se selecciona independientemente de H y halógeno.

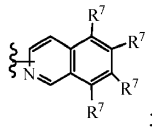
En otra realización no limitante de Fórmula (II), R¹ es



R⁷, en cada caso, se selecciona independientemente de H y halógeno.

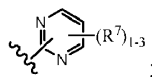
En otra realización no limitante de Fórmula (II), R¹ es

5



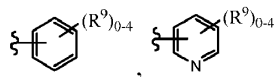
R⁷, en cada caso, se selecciona independientemente de H y halógeno.

10 En otra realización no limitante de Fórmula (II), R¹ es



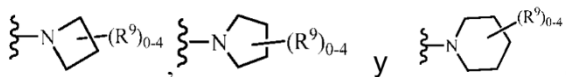
R⁷, en cada caso, se selecciona independientemente de H, -NR⁸R⁸,

15



R⁸ y R⁸ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar

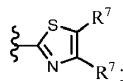
20



y R⁹, en cada caso, se selecciona independientemente de CN, F, Cl, Br, OH, CHF₂, CF₃, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄.

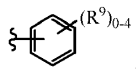
En otra realización no limitante de Fórmula (II), R¹ es

25



R⁷, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, y

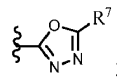
30



y R⁹, en cada caso, se selecciona independientemente de F, Cl, Br, OH, CHF₂, CF₃, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄.

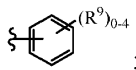
En otra realización no limitante de Fórmula (II), R¹ es

35



R⁷, en cada caso, se selecciona independientemente de H y

40



y R⁹, en cada caso, se selecciona independientemente de F, Cl, Br, OH, OCHF₂, OCF₃, CHF₂, CF₃ y alquilo C₁₋₄.

45 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de cualquier subconjunto de la lista de compuestos ilustrados en la presente solicitud.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de Cl₅₀ de ROCK ≤10 μM.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de CI_{50} de ROCK $\leq 1 \mu M$.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de CI_{50} de ROCK $\leq 0,1 \mu M$.

5 En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de CI_{50} de ROCK $\leq 0,05 \mu M$.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de CI_{50} de ROCK $\leq 0,01 \mu M$.

II. Otras realizaciones de la invención

10 En otra realización, la presente invención proporciona una composición que comprende al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos.

15 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato, de los mismos.

20 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende: un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos.

25 En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para fabricar un compuesto de la presente invención.

En otra realización, la presente invención proporciona un intermedio para elaborar un compuesto de la presente invención.

30 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos puede usarse para el tratamiento y/o la profilaxis de una afección asociada a la actividad aberrante de ROCK en un paciente que necesita dicho tratamiento y/o profilaxis.

35 Como se usa en el presente documento, el término "paciente" abarca todas las especies de mamíferos.

Como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" incluyen el tratamiento de una patología en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen: (a) inhibir la patología, es decir, detener su desarrollo; y/o (b) aliviar la patología, es decir, provocar la regresión de la patología.

40 Como se usa en el presente documento, "profilaxis" o "prevención" incluyen el tratamiento preventivo de una patología subclínica en un mamífero, particularmente en un ser humano, con el objetivo de reducir la probabilidad de la aparición de una patología clínica. Los pacientes se seleccionan para la terapia preventiva basándose en factores que se sabe que aumentan el riesgo de padecer una patología clínica en comparación con la población general. Las terapias "profilácticas" pueden dividirse en (a) prevención primaria y (b) prevención secundaria. La prevención primaria se define como el tratamiento en un paciente que todavía no ha presentado una patología clínica, mientras que la prevención secundaria se define como la prevención de una segunda aparición de la misma patología clínica, o una similar. En otra realización, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales para su uso simultáneo, por separado o secuencial en terapia.

La presente invención puede realizarse de otras formas específicas. Esta invención abarca todas las combinaciones de los aspectos preferidos de la invención indicados en el presente documento. Se entiende que cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales. También ha de entenderse que cada elemento individual de las realizaciones es su propia realización independiente. Además, se pretende que cualquier elemento de una realización se combine con cualquiera y todos los demás elementos de cualquier realización para describir una realización adicional.

III. QUÍMICA

60 A lo largo de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químico dado puede abarcar todos los estereoisómeros e isómeros ópticos y los racematos de los mismos cuando existan dichos isómeros. A menos que se indique de otro modo, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas están dentro del alcance de la presente invención. Muchos isómeros geométricos de dobles enlaces C=C, dobles enlaces C=N, sistemas anulares y similares también pueden estar presentes en los compuestos y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Se describen isómeros geométricos *cis* y *trans* (o *E* y *Z*)

de los compuestos de la presente invención y se pueden aislar en forma de una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas ópticamente activas pueden prepararse por resolución de formas racémicas o por síntesis de materiales de partida ópticamente activos. Se considera que todos los procesos usados para preparar los compuestos de la presente invención y los intermedios elaborados con los mismos forman parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, pueden separarse por métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Dependiendo de las condiciones del proceso, los productos finales de la presente invención se obtienen en forma libre (neutra) o de sal. Tanto la forma libre como las sales de estos productos finales están dentro del alcance de la invención. Si así se desea, puede convertirse una forma de un compuesto en otra forma. Puede convertirse una base o un ácido libres en una sal; puede convertirse una sal en el compuesto libre u otra sal; puede separarse una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención en los isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, la forma libre y las sales de los mismos, pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en las que los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y, por consiguiente, se reordenan los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas. Debe entenderse que todas las formas tautoméricas, en la medida en que puedan existir, se incluyen dentro de la invención.

El término "estereoisómero" se refiere a isómeros de constitución idéntica que difieren en la disposición espacial de sus átomos. Los enantiómeros y diastereómeros son ejemplos de estereoisómeros. El término "enantiómero" se refiere a uno de un par de especies moleculares que son imágenes especulares entre sí y no son superponibles. El término "diastereómero" se refiere a estereoisómeros que no son imágenes especulares. El término "racemato" o la expresión "mezcla racémica" se refieren a una composición compuesta por cantidades equimolares de dos especies enantioméricas, en donde la composición está desprovista de actividad óptica.

Los símbolos "R" y "S" representan la configuración de los sustituyentes en torno a uno o más átomos de carbono quirales. Los descriptores isoméricos "R" y "S" se usan como se describe en el presente documento para indicar una o más configuraciones de átomos con respecto a una molécula central y se pretende que se usen como se define en la bibliografía (IUPAC Recommendations 1996, Pure and Applied Chemistry, 68:2193-2222 (1996)).

El término "quiral" se refiere a la característica estructural de una molécula que hace imposible que se superponga sobre su imagen especular. El término "homoquiral" se refiere a un estado de pureza enantiomérica. La expresión "actividad óptica" se refiere al grado en que una molécula homoquiral o una mezcla no racémica de moléculas quirales rota un plano de luz polarizada.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" o "alquilenilo" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena tanto ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C₁ a C₁₀" o "alquilo C₁₋₁₀" (o alquilenilo), pretende incluir los grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ y C₁₀. Además, por ejemplo, "alquilo C₁ a C₆" o "alquilo C₁₋₆" representa alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con al menos un hidrógeno que está reemplazado por otro grupo químico. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, t-butilo) y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo). Cuando se usa "alquilo C₀" o "alquilenilo C₀", se pretende indicar un enlace directo.

"Alquenilo" o "alquenileno" pretende incluir cadenas de hidrocarburo tanto de configuración lineal como ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono y uno o más, preferentemente de uno a dos, dobles enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquenilo C₂ a C₆" o "alquenilo C₂₋₆" (o alquenileno), pretende incluir los grupos alquenilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo y 4-metil-3-pentenilo.

"Alquinilo" o "alquinileno" pretende incluir cadenas de hidrocarburo de configuración tanto lineal como ramificada que tienen uno o más, preferentemente de uno a tres, triples enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquinilo C₂ a C₆" o "alquinilo C₂₋₆" (o alquinileno), pretende incluir los grupos alquinilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆; tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

El término "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. "Alcoxi C₁ a C₆" o "alcoxi C₁₋₆" (o alquiloxi), pretende incluir los grupos alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi) y t-butoxi. De manera similar, "alquiltio" o "tialcoxi" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número de átomos de carbono indicado unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo, metil-S- y etil-S-.

"Halo" o "halógeno" incluye flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I). "Haloalquilo" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más halógenos. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Los ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo" que pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número de átomos de carbono

especificado, sustituidos con 1 o más átomos de flúor.

"Haloalcoxi" o "haloalquiloxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono, unido a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi C₁ a C₆" o "haloalcoxi C₁₋₆", pretende incluir los grupos haloalcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero sin limitación, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluoroetoxi. De manera similar, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de azufre; por ejemplo, trifluorometil-S- y pentafluoroetil-S-.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, incluyendo sistemas anulares monocíclicos, bicíclicos o policíclicos. "Cicloalquilo C₃ a C₇" o "cicloalquilo C₃₋₇" pretende incluir los grupos cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆ y C₇. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo. Se incluyen en la definición de "cicloalquilo" los grupos cicloalquilo ramificados tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo.

Como se usa en el presente documento, "carbociclo" o "residuo carbocíclico" pretende indicar cualquier anillo de hidrocarburo estable monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros o bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 miembros, cualquiera de los cuales puede estar saturado, parcialmente insaturado, insaturado o ser aromático. Los ejemplos de tales carbociclos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano (decalina), [2.2.2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antraceno y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se ha mostrado anteriormente, los anillos puenteados también están incluidos en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]bicyclooctano). Los carbociclos preferidos, a menos que se especifique de otro modo, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo e indanilo. Cuando se usa el término "carbociclo", se pretende incluir "arilo". Un anillo puenteado se produce cuando uno o más átomos de carbono conectan dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Cabe apreciar que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está puenteado, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

Como se usa en el presente documento, la expresión "carbociclo bicíclico" o "grupo carbocíclico bicíclico" pretende indicar un sistema anular carbocíclico estable de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos condensados y consiste en átomos de carbono. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo benzo condensado a un segundo anillo; y el segundo anillo es un anillo de carbono de 5 o 6 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado. El grupo carbocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo carbocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en cualquier carbono si el compuesto resultante es estable. Los ejemplos de un grupo carbocíclico bicíclico son, pero sin limitación, naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo e indanilo.

Los grupos "arilo" se refieren a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos, incluyendo, por ejemplo, fenilo, naftilo y fenantranilo. Los restos de arilo se conocen bien y se describen, por ejemplo, en Lewis, R. J., ed., Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 13ª Edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1997). "arilo C₆ o C₁₀" o "arilo C₆₋₁₀" se refiere a fenilo y naftilo. A menos que se especifique de otro modo, "arilo", "arilo C₆ o C₁₀" o "arilo C₆₋₁₀" o "residuo aromático" puede estar sin sustituir o sustituido con de 1 a 5 grupos, preferentemente de 1 a 3 grupos, OH, OCH₃, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CO₂H y CO₂CH₃.

El término "bencilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo metilo en el que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo fenilo, en donde dicho grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos, preferentemente de 1 a 3 grupos, OH, OCH₃, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CO₂H y CO₂CH₃.

Como se usa en el presente documento, el término "heterociclo" o "grupo heterocíclico" pretende indicar un anillo estable monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros o heterocíclico policíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado y que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S; y que incluye cualquier grupo policíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está condensado con un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y de azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N→O y S(O)_p, en donde p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR, en donde R es H u otro sustituyente, en caso de estar definido). El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en el presente documento pueden estar sustituidos en un átomo de carbono o en uno de nitrógeno en caso de que el compuesto resultante sea estable. Un nitrógeno del heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado. Se prefiere que cuando el número total de átomos S y O en el heterociclo exceda de 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor de 1. Cuando se usa el término "heterociclo", se pretende incluir heteroarilo.

Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, acridinilo, azetidino, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolinilo, carbazolilo, 4*aH*-carbazolilo, carbolinilo, 5 cromanilo, cremenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, imidazopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3*H*-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazopiridinilo, metilenodioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 10 oxazolidinilo, oxazolilo, oxazopiridinilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahidrofuranilo, 15 tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tiazopiridinilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. También se incluyen anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

20 Los ejemplos de heterociclos de 5 a 10 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, benzoimidazolilo, 1*H*-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotetrazolilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, isatinoilo, isoquinolinilo, 25 octahidroisoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoxazopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazopiridinilo, tiazopiridinilo, oxazopiridinilo, imidazopiridinilo y pirazopiridinilo.

Los ejemplos de heterociclos de 5 a 6 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, 30 oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo. También se incluyen anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Como se usa en el presente documento, la expresión "heterociclo bicíclico" o "grupo heterocíclico bicíclico" pretende indicar un sistema anular heterocíclico estable de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos condensados y que 35 consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende un anillo heteroarilo de 5 miembros, un anillo heteroarilo de 6 miembros o un anillo benzo, cada uno condensado a un segundo anillo. El segundo anillo es un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros el cual está saturado, parcialmente insaturado o insaturado y comprende un heterociclo de 5 miembros, un heterociclo de 6 miembros o un 40 carbociclo (con la condición de que el primer anillo no sea benzo cuando el segundo anillo es un carbociclo).

El grupo heterocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo heterocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en un átomo de carbono o en uno de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Se prefiere 45 que cuando el número total de átomos S y O en el heterociclo exceda de 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor de 1.

Son ejemplos de un grupo heterocíclico bicíclico, pero sin limitación, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1*H*-indazolilo, benzoimidazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalinilo y 1,2,3,4-tetrahidro-quinazolinilo.

Como se usa en el presente documento, se pretende que la expresión "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" signifique hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos estables que incluyen al menos un miembro de anillo 55 de heteroátomos tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirroilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, benzoimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo y benzodioxano. Los grupos heteroarilo están sustituidos o sin sustituir. El átomo de nitrógeno está sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR, en 60 donde R es H u otro sustituyente, en caso de estar definido). Los heteroátomos de nitrógeno y de azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N→O y S(O)_p, en donde p es 0, 1 o 2).

Los anillos con puentes también están incluidos en la definición de heterociclo. Un anillo puenteado aparece cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) unen dos átomos de carbono o nitrógeno no adyacentes. Los ejemplos de 65 anillos puenteados incluyen, pero sin limitación, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo de carbono-nitrógeno. Cabe apreciar que un puente siempre convierte un anillo

monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está puenteado, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

El término "contraión" se usa para representar una especie cargada negativamente tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato y sulfato.

Cuando se usa un anillo discontinuo dentro de una estructura anular, esto indica que la estructura anular puede estar saturada, parcialmente saturada o insaturada.

Como se cita en el presente documento, el término "sustituido" significa que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza por un grupo distinto de hidrógeno, con la condición de que las valencias normales se mantengan y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en restos aromáticos. Cuando un sistema de anillo (por ejemplo, carbocíclico o heterocíclico) se dice que está sustituido con un grupo carbonilo o un doble enlace, se pretende que el grupo carbonilo o doble enlace forme parte (es decir, esté dentro) del anillo. Los dobles enlaces de anillo, como se usan en el presente documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos de anillo adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

Cuando aparece cualquier variable más de una vez en cualquier constituyente o fórmula de un compuesto, su definición cada vez que aparece es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-3 grupos R, a continuación, dicho grupo puede sustituirse opcionalmente por hasta tres grupos R y en cada caso, R se selecciona independientemente de la definición de R. Además, solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables.

Cuando se muestra un enlace a un sustituyente que cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces tal sustituyente puede unirse a cualquier átomo del anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo en donde se une dicho sustituyente al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces tal sustituyente puede unirse a través de cualquier átomo en dicho sustituyente. Solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables.

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

Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos desvelados en donde el compuesto precursor se modifica elaborando sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de grupos básicos tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto precursor formadas, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico e isetiónico.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se pueden encontrar listas de las sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990).

Además, los compuestos de fórmula I pueden tener formas de profármaco. Cualquier compuesto que se convierta *in vivo* para proporcionar el principio bioactivo (es decir, un compuesto de fórmula I) es un profármaco. Se conocen bien en la técnica diversas formas de profármacos. Para ejemplos de dichos derivados de profármacos, véanse:

- a) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985) y Widder, K. *et al.*, eds., Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985);
- b) Bundgaard, H., Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", Krosgaard-Larsen, P. *et al.*, eds., A Textbook of Drug Design and Development, págs. 113-191, Harwood Academic Publishers (1991);
- c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992);

- d) Bundgaard, H. *et al.*, J. Pharm. Sci., 77:285 (1988); y
 e) Kakeya, N. *et al.*, Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984).

Los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos al hidrolizarse en el cuerpo para producir los compuestos de fórmula I *per se*. Tales profármacos se administran preferentemente por vía oral, ya que la hidrólisis en muchos casos se produce principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. Puede usarse la administración parenteral cuando el éster es activo por sí mismo o en aquellos casos en los que la hidrólisis se produce en la sangre. Los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de compuestos de fórmula I incluyen alquilo C₁₋₆, alquilbencilo C₁₋₆, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo), alcoxicarboniloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metoxicarbonil-oximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo) y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables bien conocidos usados, por ejemplo, en las técnicas de las penicilinas y cefalosporinas. Tales ésteres pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica.

La preparación de profármacos se conoce bien en la técnica y se describe en, por ejemplo, King, F. D., ed., Medicinal Chemistry: Principles and Practice, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, Reino Unido (1994); Testa, B. *et al.*, Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology, VCHA y Wiley-VCH, Zúrich, Suiza (2003); Wermuth, C. G., ed., The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press, San Diego, CA (1999).

Se pretende que la presente invención incluya todos los isótopos de los átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. El deuterio tiene un protón y un neutrón en su núcleo y tiene dos veces la masa del hidrógeno habitual. El deuterio puede representarse por símbolos tales como ²H o "D". El término "deuterado" en el presente documento, en sí mismo o usado para modificar un compuesto o un grupo, se refiere al reemplazo de uno o más átomos de hidrógeno, que están unidos a uno o más átomos de carbono, por un átomo de deuterio. Los isótopos de carbono incluyen ¹³C y ¹⁴C.

Los compuestos marcados con isótopos de la invención pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procesos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado con isótopos apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo. Tales compuestos tienen diversos usos potenciales, por ejemplo, como patrones y reactivos para determinar la capacidad de un compuesto farmacéutico potencial para unirse a proteínas o receptores diana o para obtener imágenes de compuestos de esta invención unidos a receptores biológicos *in vivo* o *in vitro*.

"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden incluir un compuesto que es suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y a su formulación en un agente terapéutico eficaz. Se prefiere que los compuestos de la presente invención no contengan un grupo N-halo, S(O)₂H o S(O)H.

El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas de disolvente, ya sean orgánicas o inorgánicas. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. En determinados casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente a la red cristalina del sólido cristalino. Las moléculas de disolvente en el solvato pueden estar presentes en una disposición regular y/o una disposición no ordenada. El solvato puede comprender una cantidad tanto estequiométrica como no estequiométrica de las moléculas de disolvente. "Solvato" abarca solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los solvatos de ejemplo incluyen, pero sin limitación, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. Los métodos de solvatación se conocen generalmente en la técnica.

Las abreviaturas, como se usan en el presente documento, se definen de la siguiente manera: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "equiv." para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "ta" para temperatura ambiente, "TR" para tiempo de retención, "atm" para atmósfera, "MPa (psi)" para megapascals (libras por pulgada cuadrada), "conc." para concentrado, "sat." o "saturado" para saturado, "PM" para peso molecular, "p.f." para punto de fusión, "e.e." para exceso enantiomérico, "MS" o "Espec. Masas" para espectrometría de masas, "ESI" para espectroscopía de masas con ionización por electronebulización, "HR" para alto rendimiento, "HRMS" para espectrometría de masas de alto rendimiento, "LCMS" para cromatografía líquida-espectrometría de masas, "HPLC" para cromatografía líquida de alto rendimiento, "RP HPLC" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía de capa fina, "RMN" para espectroscopía de resonancia magnética nuclear, "nOe" para espectroscopía nuclear de efecto Overhauser, "1H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "c" para cuádruplete, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hertzio y "α", "β", "R", "S", "E" y "Z" son designaciones estereoquímicas conocidas por un experto en la técnica.

Me	Metilo
Et	Etilo

Pr	Propilo
<i>i</i> -	Isopropilo
Bu	Butilo
<i>i</i> -Bu	Isobutilo
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butilo
Ph	Fenilo
Bn	Bencilo
Boc	<i>terc</i> -butiloxicarbonilo
AcOH u HOAc	ácido acético
AlCl ₃	cloruro de aluminio
AIBN	Azobisisobutironitrilo
BBr ₃	tribromuro de boro
BCl ₃	tricloruro de boro
BEMP	2- <i>terc</i> -butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina
reactivo BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio
reactivo de Burgess	1-metoxi-N-trietilammoniosulfonil-metanimidato
CBz	Carbobenciloxi
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
CH ₃ CN o CAN	Acetonitrilo
CDCl ₃	deutero-cloroformo
CDI	Carbonildiimidazol
CHCl ₃	Cloroformo
mCPBA o m-CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
Cu(OAc) ₂	acetato de cobre (II)
Cy ₂ Nme	N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
DEA	dietilamina
Dess-Martin	1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona
DIC o DIPCDI	diisopropilcarbodiimida
DIEA, DIPEA o base de	diisopropiletilamina
Hünig	
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
ADNc	ADN complementario
Dppp	(<i>R</i>)-(+)-1,2-bis(difenilfosfino)propano
DuPhos	(+)-1,2-bis((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-dietilfosfolano)benceno
EDC	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
EDCI	Clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
(<i>S,S</i>)-EtDuPhosRh(I)	trifluorometanosulfonato de (+)-1,2-bis((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-dietilfosfolano)benceno(1,5-ciclooctadieno)rodio (I)
Et ₃ N o TEA	trietilamina
EtOAc	acetato de etilo
Et ₂ O	éter dietílico
EtOH	Etanol
GMF	filtro de microfibra de vidrio
Grubbs (II)	(1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidiniliden)dicloro(fenilmetilen)(triciclohexilfosfina)rutenio
HCl	ácido clorhídrico
HAUT	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-etanosulfónico
Hex	Hexano
HOBT o HOBT	1-hidroxibenzotriazol
H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico
K ₂ CO ₃	carbonato potásico
KOAc	acetato potásico
K ₃ PO ₄	fosfato potásico
LAH	hidruro de litio y aluminio
LG	grupo saliente
LiOH	hidróxido de litio
MeOH	Metanol

MgSO ₄	sulfato de magnesio
MsOH o MSA	ácido metilsulfónico
NaCl	cloruro sódico
NaH	hidruro sódico
NaHCO ₃	bicarbonato sódico
Na ₂ CO ₃	carbonato sódico
NaOH	hidróxido de sodio
Na ₂ SO ₃	sulfito de sodio
Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
NBS	N-bromosuccinimida
NCS	N-clorosuccinimida
NH ₃	Amoníaco
NH ₄ Cl	cloruro de amonio
NH ₄ OH	hidróxido de amonio
NMP	N-metilpirrolidinona
Otf	triflato o trifluorometanosulfonato
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
Pd(OAc) ₂	acetato de paladio (II)
Pd/C	paladio sobre carbono
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II)
Ph ₃ PCl ₂	dicloruro de trifenilfosfina
PG	grupo protector
POCl ₃	oxicloruro de fósforo
i-PrOH o IPA	isopropanol
PS	poliestireno
SEM-Cl	cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
SiO ₂	óxido de sílice
SnCl ₂	cloruro de estaño (II)
TBAI	yoduro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMSCHN ₂	trimetilsilildiazometano
T3P	anhídrido de ácido propanofosfónico
Tris	tris(hidroximetil)aminometano

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de diversas formas conocidas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica.

5 IV. BIOLOGÍA

Ensayos *in vitro*

10 La eficacia de los compuestos de la presente invención como inhibidores de ROCK puede determinarse en un ensayo de 30 µl que contiene HEPES 20 mM, pH 7,5, MgCl₂ 20 mM, Brij-35 al 0,015 %, DTT 4 mM, ATP 5 µM y sustrato peptídico 1,5 µM (FITC-AHA-AKRRRLSSLRA-OH) (SEQ ID No. 1). Los compuestos se disolvieron en DMSO de forma que la concentración final de DMSO era <2 % y la reacción comenzó con variantes de Rho cinasa. Después de la incubación, la reacción finalizó mediante la adición de EDTA y los péptidos fosforilados y no fosforilados se separaron usando un Lector LABCHIP® 3000 (Caliper Life Sciences). Los controles consistieron en ensayos que no contenían

15 compuesto y los fondos consistieron en ensayos que contenían enzima y sustrato pero tenían EDTA desde el inicio de la reacción para inhibir la actividad cinasa. Los compuestos se analizaron en un formato de respuesta a la dosis y la inhibición de la actividad cinasa se calculó a cada concentración del compuesto. Los datos de inhibición se ajustaron usando un programa de ajuste de curvas para determinar la CI₅₀; es decir, la concentración de compuesto necesaria para inhibir el 50 % de la actividad de cinasa.

20 Los ejemplos representativos se probaron en el ensayo de ROCK descrito anteriormente y se encontró que tenían actividad inhibidora de ROCK. Se observó un intervalo de actividad inhibidora de ROCK (valores de CI₅₀) de ≤50 µM (50000 nM). La tabla A a continuación enumera los valores de CI₅₀ de ROCK medidos para los siguientes ejemplos.

25

Tabla A

N.º de ejemplo	CI ₅₀ de ROCK2 (nM)
1	547
2	156
3	268
4	76

(continuación)

N.º de ejemplo	Cl ₅₀ de ROCK2 (nM)
5	105
6	110
7	396
8	115
9	3295
10	1698
11	1157
12	846
13	96
14	320
15	597
16	96
17	70
18	326
19	287
20	537
21	73
22	148
23	62
24	103
25	165
26	128
27	15
28	258
29	141
30	235
31	47
32	68
33	17
34	105
35	192
36	175
37	202
38	388
39	983
40	378
41	496
42	2034
43	165
44	489
45	678
46	557
47	211
48	204
49	149
50	1099
51	414
52	87
53	284
54	874
55	1508
60	220
61	334
62	398
63	733
64	890
65	964
66	1.072
67	1.167
68	1.296

(continuación)

N.º de ejemplo	Cl ₅₀ de ROCK2 (nM)
69	1.558
70	2.235

V. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS, FORMULACIONES Y COMBINACIONES

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en formas de dosificación orales como comprimidos, cápsulas (casa una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación programada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. También pueden administrarse en forma intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, usando todas las formas de dosificación bien conocidas por los expertos en la técnica farmacéutica. Se pueden administrar en solitario, pero generalmente se administrarán con un vehículo farmacéutico seleccionado sobre la base de la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica convencional.

La expresión "composición farmacéutica" significa una composición que comprende un compuesto de la invención junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable adicional. Un "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para el suministro de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos, incluyendo, es decir, adyuvante, excipiente o vehículo, tales como diluyentes, agentes conservantes, cargas, agentes reguladores de flujo, agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes saporíferos, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes dispensadores, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y las formas de dosificación. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con una serie de factores incluidos dentro del alcance de los expertos en la técnica. Estos incluyen, sin limitación: el tipo y la naturaleza del agente activo que se formule; el paciente al que ha de administrarse la composición que contiene el agente; la vía de administración prevista de la composición; y la indicación terapéutica a la que se dirigen. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como diversas formas de dosificación sólidas o semisólidas. Dichos vehículos pueden incluir varios ingredientes y aditivos diferentes además del agente activo, incluyéndose dichos ingredientes adicionales en la formulación por diversos motivos, por ejemplo, estabilización del agente activo, aglutinantes, etc., bien conocidos por los expertos en la técnica. Las descripciones de vehículos farmacéuticamente aceptables y los factores implicados en su selección, se encuentran en diversas fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición (1990).

El régimen de dosificación de los compuestos de la presente invención, por supuesto, variará dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; la especie, la edad, el sexo, el estado de salud, la condición médica y el peso del receptor; la naturaleza y extensión de los síntomas; el tipo de tratamiento concurrente; la frecuencia del tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente y el efecto deseado. Un médico o un veterinario puede determinar y prescribir la cantidad eficaz del fármaco que es necesaria para prevenir, contrarrestar o detener la evolución del trastorno.

A modo de orientación general, la dosificación oral diaria de cada principio activo, cuando se usa para los efectos indicados, variará entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal, preferentemente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día, y mucho más preferentemente entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 20 mg/kg/día. Por vía intravenosa, las dosis más preferidas variarán de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una única dosis diaria o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

Los compuestos de esta invención también pueden administrarse mediante administración parenteral (por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intramuscular o subcutánea. Cuando se administra por vía intravenosa o intraarterial, la dosis se puede proporcionar de manera continua o intermitente. Además, la formulación puede desarrollarse para el suministro intramuscular y subcutáneo que garantice una liberación gradual del principio farmacéuticamente activo.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse de forma intranasal a través del uso tópico de vehículos intranasales adecuados o a través de vías transdérmicas, usando parches cutáneos transdérmicos. Cuando se administra en forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de la dosis será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a lo largo del régimen de dosificación.

Los compuestos se administran típicamente mezclados con diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticamente adecuados (denominados colectivamente en el presente documento como vehículos farmacéuticos) seleccionados adecuadamente con respecto a la forma de administración prevista, por ejemplo, comprimidos orales, cápsulas, elixires y jarabes y conformes con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o una cápsula, el componente de fármaco activo puede combinarse con un vehículo inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, tal como lactosa, almidón,

sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y similares; para la administración oral en forma líquida, los componentes del fármaco oral se pueden combinar con cualquier vehículo inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, se pueden incorporar también aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de sistemas de suministro en liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención también pueden acoplarse a polímeros solubles como vehículos farmacéuticos que pueden marcarse como diana. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspártamida-fenol u óxido de polietileno-polilisina sustituido con restos palmitoilo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacilatos y copolímeros de bloque de hidrogeles reticulados o anfipáticos.

Las formas de dosificación (composiciones farmacéuticas) adecuadas para la administración pueden contener de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 1000 miligramos de principio activo por unidad de dosificación. En estas composiciones farmacéuticas el principio activo estará habitualmente presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1-95 % en peso basado en el peso total de la composición.

Las cápsulas de gelatina pueden contener el principio activo y vehículos en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Para elaborar comprimidos compactados pueden usarse diluyentes similares. Tanto los comprimidos como las cápsulas pueden fabricarse como productos de liberación sostenida para proporcionar la liberación continua de la medicación durante un período de horas. Los comprimidos compactados pueden recubrirse con azúcar o con una película para ocultar cualquier sabor desagradable y proteger al comprimido de la atmósfera, o pueden tener un recubrimiento entérico para la disgregación selectiva en el tubo digestivo.

Las formas farmacéuticas líquidas para la administración oral pueden contener colorantes y saporíferos para aumentar la aceptación del paciente.

En general, agua, un aceite adecuado, solución salina, solución acuosa de dextrosa (glucosa) y soluciones de azúcares relacionados y glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicoles son portadores adecuados para las soluciones parenterales. Las soluciones para administración parenteral contienen preferentemente una sal soluble en agua del principio activo, agentes estabilizantes adecuados y, si es necesario, sustancias tamponantes. Los agentes antioxidantes tales como, bisulfito de sodio, sulfito de sodio o ácido ascórbico, en solitario o en combinación, son agentes estabilizantes adecuados. También se usan ácido cítrico y sus sales y EDTA sódico. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metil o propilparabeno y clorobutanol.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en solitario o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por "administrado en combinación" o "terapia de combinación" se entiende que el compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran a la vez al mamífero a tratar. Cuando se administran en combinación, cada componente se puede administrar al mismo tiempo o de manera secuencial en cualquier orden en distintos momentos en el tiempo. Por lo tanto, cada componente se puede administrar por separado pero lo suficientemente cerca en el tiempo como para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

Los compuestos de la presente invención también son útiles como patrones o compuestos de referencia, por ejemplo, como un patrón de calidad o control, en ensayos o pruebas que implican la inhibición de ROCK. Dichos compuestos pueden proporcionarse en un kit comercial, por ejemplo, para su uso en investigación farmacéutica que implica ROCK. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención podría usarse como referencia en un ensayo para comparar su actividad conocida con un compuesto con una actividad desconocida. Esto garantizaría al investigador que el ensayo se estaba realizando apropiadamente y proporciona una base para la comparación, especialmente si el compuesto de ensayo era un derivado del compuesto de referencia. Cuando se desarrollan nuevos ensayos o protocolos, los compuestos de acuerdo con la presente invención podrían usarse para probar su eficacia.

La presente invención también abarca un artículo de fabricación. Como se usa en el presente documento, se pretende

que el artículo de fabricación incluya, pero sin limitación, kits y paquetes. El artículo de fabricación de la presente invención, comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica ubicada dentro del primer recipiente, en donde la composición, comprende: un primer agente terapéutico, que comprende: un compuesto de la presente invención o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y, (c) un prospecto que indica que la composición farmacéutica puede usarse para el tratamiento de un trastorno cardiovascular y/o inflamatorio (como se ha definido previamente). En otra realización, el prospecto indica que la composición farmacéutica puede usarse en combinación (como se ha definido previamente) con un segundo agente terapéutico para tratar un trastorno cardiovascular y/o inflamatorio. El artículo de fabricación puede comprender, además: (d) un segundo recipiente, en donde los componentes (a) y (b) se localizan dentro del segundo recipiente y el componente (c) se localiza dentro o fuera del segundo recipiente. Situado dentro del primer y segundo recipientes significa que el recipiente respectivo contiene el artículo dentro de sus límites.

El primer recipiente es un receptáculo usado para contener una composición farmacéutica. Este recipiente puede ser para fabricación, almacenamiento, envío y/o venta individual/a granel. Se pretende que el primer recipiente guarde una botella, tarro, vial, matraz, jeringa, tubo (por ejemplo, para una preparación en crema), o cualquier otro recipiente utilizado para fabricar, contener, almacenar o distribuir un producto farmacéutico.

El segundo recipiente es uno que se utiliza para contener el primer recipiente y, opcionalmente, el prospecto. Los ejemplos del segundo recipiente incluyen, pero sin limitación, cajas (por ejemplo, de cartón o plástico), cajones, cartones, bolsas (por ejemplo, bolsas de papel o plástico), bolsitas y sacos. El prospecto puede estar físicamente unido al exterior del primer recipiente mediante cinta adhesiva, pegamento, grapas u otro método de unión o puede estar dentro del segundo recipiente sin ningún medio físico de unión al primer recipiente. Como alternativa, el prospecto se localiza en el exterior del segundo recipiente. Cuando se localiza en el exterior del segundo recipiente, se prefiere que el prospecto esté unido físicamente mediante cinta adhesiva, pegamento, grapas u otro método de unión. Como alternativa, puede estar adyacente o en contacto con el exterior del segundo recipiente sin estar unido físicamente.

El prospecto es un rótulo, una etiqueta, un marcador, etc. que enumera información relacionada con la composición farmacéutica localizada en el primer recipiente. La información citada normalmente será determinada por el organismo regulador gubernamental de la zona geográfica en que se va a comercializar el artículo de fabricación (por ejemplo, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos). Preferentemente, el prospecto describe específicamente las indicaciones para las que se ha aprobado la composición farmacéutica. El prospecto puede fabricarse con cualquier material sobre el que una persona pueda leer información contenida en el mismo o sobre el mismo. Preferentemente, el prospecto es un material imprimible (por ejemplo, papel, plástico, cartulina, lámina, papel o plástico adhesivo, etc.) en el que se ha plasmado (por ejemplo, impreso o aplicado) la información deseada.

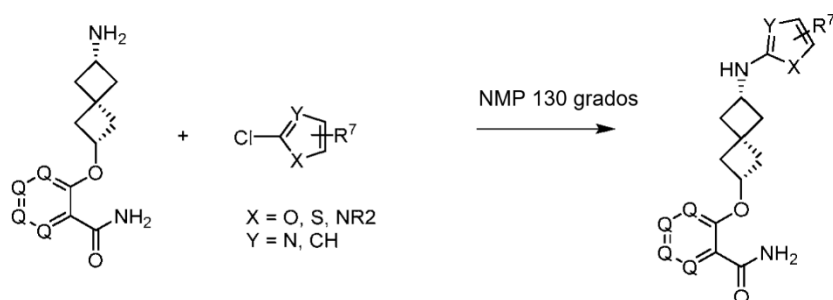
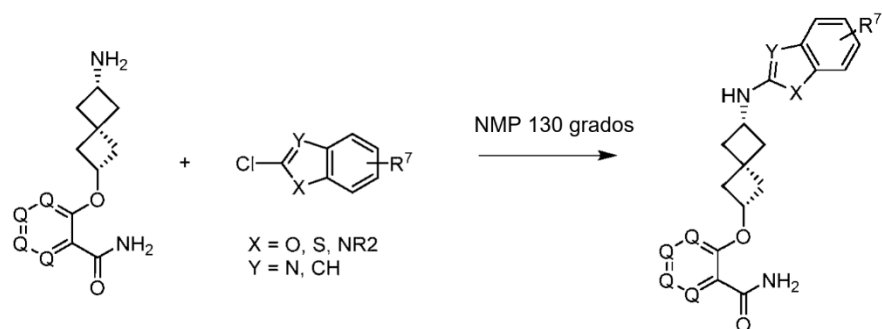
Otras características de la invención serán obvias en el transcurso de las siguientes descripciones de realizaciones de ejemplo que se ofrecen para ilustrar la invención y que no pretenden limitarla. Los siguientes ejemplos se han preparado, aislado y caracterizado usando los métodos desvelados en el presente documento.

VI. SÍNTESIS GENERAL QUE INCLUYE ESQUEMAS

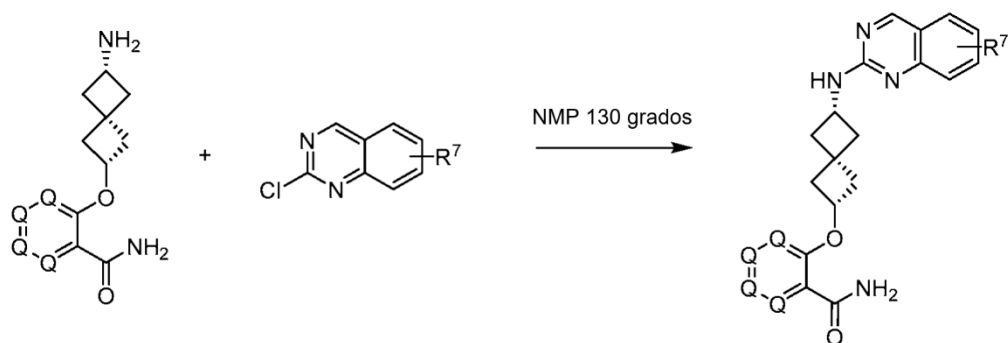
Los ejemplos de compuestos de la presente invención preparados por los métodos descritos en los esquemas generales se dan en las secciones de intermedios y ejemplos expuestas en lo sucesivo en el presente documento. La preparación de ejemplos homoquirales puede realizarse por técnicas conocidas por un experto en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse compuestos homoquirales mediante separación de productos racémicos por HPLC preparativa de fase quiral. Como alternativa, los compuestos de ejemplo pueden prepararse mediante métodos conocidos para dar productos enantioméricamente enriquecidos. Estos incluyen, pero sin limitación, la incorporación de funcionalidades auxiliares quirales a intermedios racémicos que sirven para controlar la diastereoselectividad de las transformaciones, proporcionando productos enantioenriquecidos tras la escisión del auxiliar quiral.

También se reconocerá que otra consideración principal al planear cualquier ruta de síntesis en este campo es la elección juiciosa del grupo protector usado para la protección de grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en la presente invención. Un informe autorizado que describe las muchas alternativas al médico capacitado es Greene *et al.*, (Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª Edición, Wiley-Interscience (2006)).

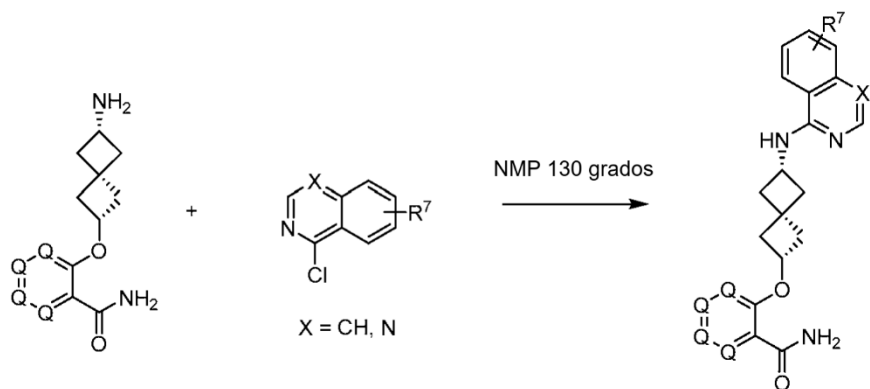
Los compuestos de esta invención pueden prepararse mediante el calentamiento de 2-(((2S,4s,6S)-6-aminoespiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida con intermedios halo-heterocíclicos bicíclicos o monocíclicos disponibles comercialmente (comerciales).

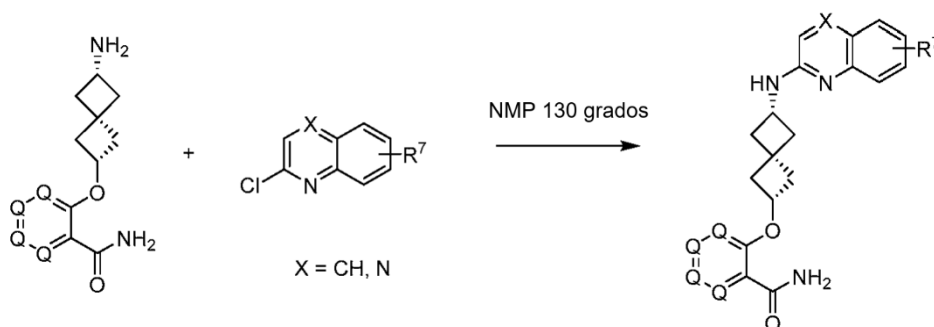


- 5 Los compuestos de esta invención también pueden prepararse mediante el calentamiento de 2-(((2S,4s,6S)-6-aminoespiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida con intermedios halo-heterocíclicos bicíclicos disponibles comercialmente (comerciales).



10





Los compuestos de salicilamida de esta invención también se pueden preparar de acuerdo con los esquemas descritos anteriormente.

- 5 La purificación de intermedios y productos finales se realizó por cromatografía de fase normal o inversa. La cromatografía de fase normal se realizó usando cartuchos de SiO₂ precargados eluyendo con gradientes de hexanos y EtOAc, DCM y MeOH a menos que se indique de otro modo. La HPLC preparativa de fase inversa se realizó usando columnas C18 eluyendo con gradientes de Disolvente A (agua al 90 %, MeOH al 10 %, TFA al 0,1 %) y Disolvente B (agua al 10 %, MeOH al 90 %, TFA al 0,1 %, UV 220 nm) o con gradientes de Disolvente A (agua al 90 %, CH₃CN al 10 %, TFA al 0,1 %) y Disolvente B (agua al 10 %, CH₃CN al 90 %, TFA al 0,1 %, UV 220 nm) o con gradientes de Disolvente A (agua al 98 %, CH₃CN al 2 %, TFA al 0,05 %) y Disolvente B (CH₃CN al 98 %, agua al 2 %, TFA al 0,05 %, UV 220 nm) (o) Sunfire Prep C18 OBD 5u 30x100 mm, 25 min de gradiente de B al 0-100 %. A = 90:10:0,1 de H₂O/CH₃CN/TFA. B = 90:10:0,1 de CH₃CN/H₂O/TFA.

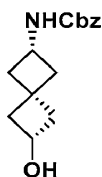
- 15 El análisis de los productos finales se realizó mediante HPLC analítica de fase inversa utilizando los Métodos A, B o C. A menos que se indique de otro modo, el análisis se realizó usando el Método A.

Método A: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 minutos, a continuación un mantenimiento de 0,75 minutos al 100 % de B; Flujo: 1,11 ml/min.

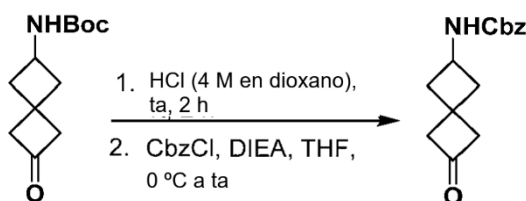
Método B: Waters XBridge BEH C18 XP (50 x 2,1 mm) 2,5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con NH₄OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 minutos; Flujo: 1,1 ml/min.

Método C: Waters XBridge BEH C18 XP (50 x 2,1 mm) 2,5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B en 3 minutos; Flujo: 1,1 ml/min.

Intermedio 1. Preparación de ((2S,4s,6S)-6-hidroxiespiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de bencilo.



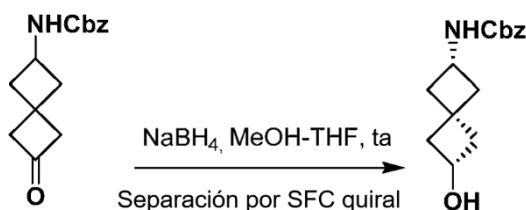
- 35 **Intermedio 1A. Preparación de ((2S,4s,6S)-6-hidroxiespiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de bencilo**



- 40 Se disolvió (6-oxoespiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (0,150 g, 0,666 mmol) disponible comercialmente en HCl (4 M en dioxano) (5,0 ml, 20 mmol). Después de agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se concentró, coevaporó con Et₂O (4 x 10 ml) y se secó adicionalmente a alto vacío. La aminoespirocetona desprotegida, sal HCl, se suspendió en THF anhidro (5 ml) y se enfrió a 0 °C. Posteriormente, se añadió gota a gota Cbz-Cl (0,105 ml, 0,732 mmol), seguido de la adición inmediata de DIEA (0,291 ml, 1,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, a continuación el baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a ta. Después de 1 h, la mezcla de reacción se

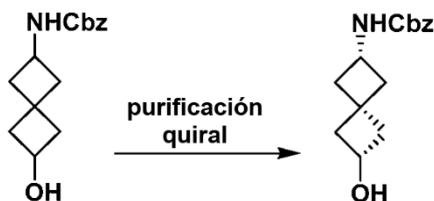
inactivó con MeOH (0,5 ml), se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de fase normal para dar (6-oxoespiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de bencilo (0,153 g, 89 % de rendimiento) en forma de un jarabe incoloro. MS (ESI) m/z : 260,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,36 (s, 5H), 5,10 (s, 2H), 4,95 (s a, 1H), 4,31 - 4,15 (m, 1H), 3,14 (d a, J = 2,9 Hz, 2H), 3,09 - 3,04 (m, 2H), 2,71 - 2,50 (m, 2H), 2,27 - 2,13 (m, 2H).

Intermedio 1B.



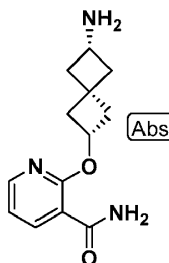
Se disolvió (6-oxoespiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de bencilo (0,153 g, 0,590 mmol) en THF anhidro (3 ml)/MeOH (3 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió en una porción NaBH₄ (0,033 g, 0,885 mmol) y se agitó a 0 °C durante 30 min antes de dejar que la mezcla de reacción llegara a ta. Después de 30 min más, la reacción se interrumpió con NH₄Cl saturado (1 ml). Los extractos orgánicos se eliminaron mediante concentración a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en EtOAc (50 ml) y se trató con NH₄Cl saturado (25 ml). Después de 5 min, la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar (6-hidroxiespiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de bencilo (0,154 g, 0,589 mmol, 100 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. El material se usó tal cual en la siguiente etapa. MS (ESI) m/z : 262,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,27 (s, 5H), 5,10 - 4,95 (m, 2H), 4,08 - 3,95 (m, 1H), 3,74 (s a, 3H), 2,47 - 2,13 (m, 4H), 1,94 - 1,70 (m, 4H).

Intermedio 1. Preparación de ((2S,4s,6S)-6-hidroxiespiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de bencilo.

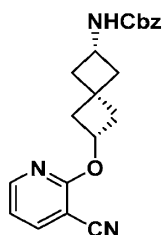


El Intermedio 1B (100 mg, 0,383 mmol) se sometió a HPLC prep. quiral (Instrumento: PIC Solution Prep SFC (columna: Chiralpak IF, 30 x 250 mm, 5 micrómetros; Fase móvil: MeOH al 15 % + DEA al 0,1 %/CO₂ al 85 %; Condiciones de flujo: 85 ml/min, 150 Bar, 40 °C; Longitud de onda del detector: 220 nm; Detalles de inyección: 0,5 ml de cada fracción) y el primer pico se recogió para proporcionar el intermedio 1 (48 mg, 48 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI) m/z : 262,0 (M+H)⁺. ¹H RMN: (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,35 (s, 5H), 5,08 (s a, 2H), 4,82 (s a, 1H), 4,20 (quint., J = 7,2 Hz, 1H), 4,10 (d a, J = 7,4 Hz, 1H), 2,47 (d a, J = 4,4 Hz, 1H), 2,44 - 2,33 (m, 2H), 2,31 - 2,24 (m, 1H), 1,99 - 1,80 (m, 4H).

Intermedio 2: 2-(((2S,4s,6S)-6-aminoespiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida

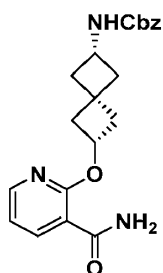


Intermedio 2A. Preparación de ((2S,4s,6S)-6-((3-cianopiridin-2-il)oxi)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de bencilo



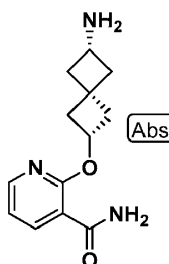
A una solución del Intermedio **1** (0,48 g, 1,8 mmol) en THF anhidro (14 ml) a 0 °C se le añadió NaH al 60 % (0,162 g, 4,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta hasta que se volvió mayormente homogénea (~30 min), a continuación, se añadió en una porción 2-cloronicotinonitrilo (0,5 g, 4 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl sat. y se evaporó. El residuo se repartió entre agua (20 ml) y acetato de etilo (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ sat. y salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 6-((3-cianopiridin-2-il)oxi)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de bencilo (0,52 g, 78 % de rendimiento), en forma de un aceite transparente. MS (ESI) *m/z*: 364,1 (M+H)⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (dd, *J* = 5,1, 2,0 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 7,42 - 7,29 (m, 5H), 6,95 (dd, *J* = 7,6, 5,0 Hz, 1H), 5,23 (quint., *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,83 (s a, 1H), 2,74 - 2,61 (m, 1H), 2,59 - 2,38 (m, 3H), 2,27 (dt, *J* = 11,8, 7,3 Hz, 2H), 2,02 - 1,91 (m, 2H).

Ejemplo 2B. Preparación de ((2S,4s,6S)-6-((3-carbamoilpiridin-2-il)oxi)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de bencilo



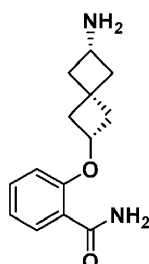
A una solución del Intermedio **2A** (0,52 g, 1,4 mmol) en DMSO (12 ml) se añadieron K₂CO₃ (0,593 g, 4,29 mmol) y óxido de magnesio (0,288 g, 7,15 mmol). A la reacción se le añadió gota a gota peróxido de hidrógeno ac. al 30 % (1,61 ml, 15,7 mmol) durante 5 min (ligera exotermia), y la mezcla de reacción se agitó a ta. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (80 ml) y HCl diluido (25 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con NaHCO₃ sat. (2 x 25 ml) y salmuera (1 x 25 ml), se secó (MgSO₄) y se filtró. El disolvente se retiró a presión reducida. El producto racémico se sometió a HPLC prep. para proporcionar el Ejemplo 2B (229 mg, 42 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z*: 382,1 (M+H)⁺.

Intermedio 2C. Preparación de 2-(((aR)-6-aminoespiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida



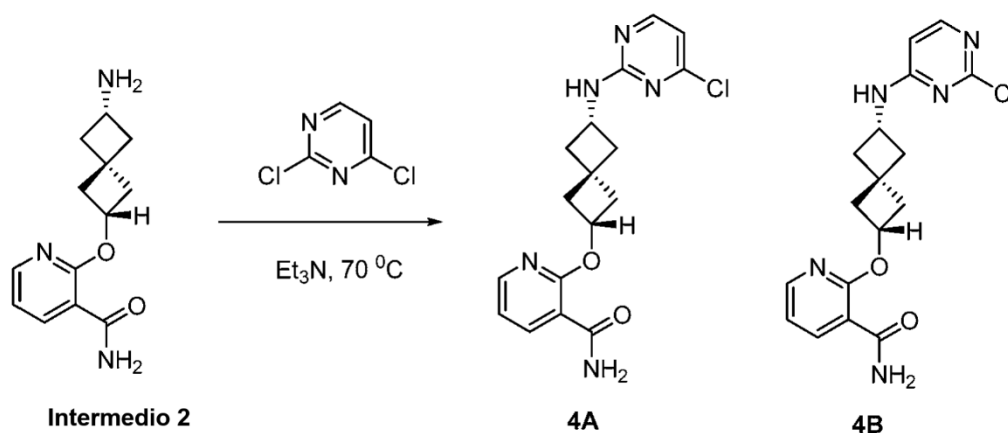
El Intermedio **2B** (229 mg, 0,601 mmol) en MeOH/EtOH y 90 mg (agua al 50 %) Pd/C se hidrogenó a 50 psi (0,34 MPa). La mezcla se filtró y se concentró para proporcionar el Ejemplo 42C (146 mg, 98 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z*: 248,1 (M+H)⁺.

Intermedio 3. Preparación de 2-(((2S,4s,6S)-6-aminoespiro[3.3]heptan-2-il)oxi)benzamida



5 El Intermedio **3** se preparó de una manera similar a la adoptada para el Intermedio **2** reemplazando 2-F-3-cianopiridina por 2-F-benzonitrilo. MS (ESI) m/z : 248,1 (M+H)⁺. Los intermedios heterocíclicos de esta invención que se usaron en el acoplamiento del Intermedio **2** y **3** se adquirieron todos en fuentes comerciales.

Intermedio 4: Preparación de 2-(((2S,4s,6S)-6-((4-cloropirimidin-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida y 2-(((2S,4s,6S)-6-((2-cloropirimidin-4-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida



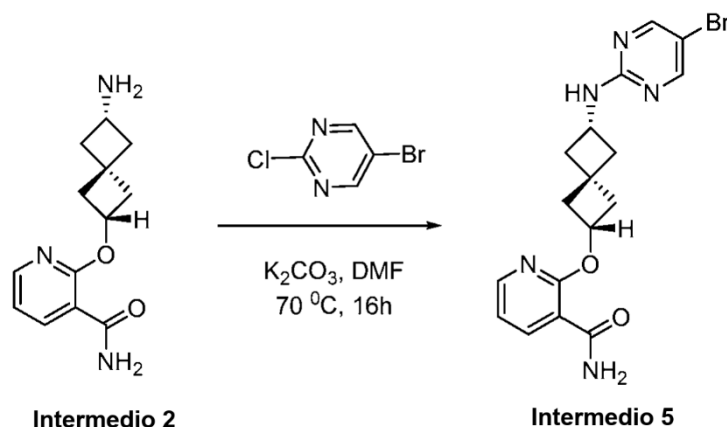
10

Se disolvió 2-(((2S,4s,6S)-6-aminoespiro[3.3]heptan-2-il)oxi) nicotinamida (Intermedio **2**) (700 mg, 2,83 mmol) en etanol (10 ml) y a esta solución se le añadieron 2,4-dicloropirimidina (422 mg, 2,83 mmol) y trietilamina (1,184 ml, 8,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó directamente sobre cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar los dos regioisómeros 2-(((2S,4s,6S)-6-((4-cloropirimidin-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida (Intermedio **4A**) (280 mg, 0,777 mmol, 27 % de rendimiento) y 2-(((2S,4s,6S)-6-((2-cloropirimidin-4-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida, Intermedio **4B** (360 mg, 0,997 mmol, 35 % de rendimiento) en forma de sólidos de color blanquecino.

20 **Intermedio 4A:** ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,27 (dd, J = 4,9, 2,0 Hz, 2H), 8,24 - 8,14 (m, 1H), 7,96 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,77 - 7,55 (m, 2H), 7,10 (dd, J = 7,5, 4,8 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,22 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,34 - 4,14 (m, 1H), 2,71 - 2,60 (m, 2H), 2,46 (s a, 1H), 2,33 (s a, 1H), 2,20 (dd, J = 12,0, 7,3 Hz, 2H), 2,07 (d, J = 7,8 Hz, 2H). LCMS m/z = 360,2 (M+H); Pureza de la HPLC al 99 % con un tiempo de retención de 2,027 min (Método A).

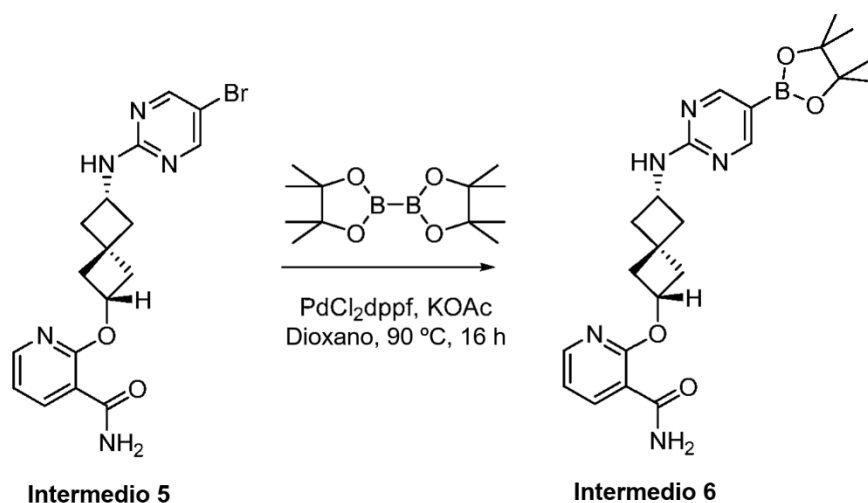
25 **Intermedio 4B:** ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,27 (dd, J = 4,9, 2,0 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,75 - 7,56 (m, 2H), 7,11 (dd, J = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,22 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,72 - 2,62 (m, 1H), 2,42 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,31 - 2,25 (m, 2H), 2,21 (dd, J = 11,6, 7,2 Hz, 2H), 2,09 - 1,97 (m, 2H). LCMS m/z = 360,2 (M+H); Pureza de la HPLC al 99 % con un tiempo de retención de 1,533 min (Método A).

30 **Intermedio 5: Preparación de 2-(((2S,4s,6S)-6-((5-bromopirimidin-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida**



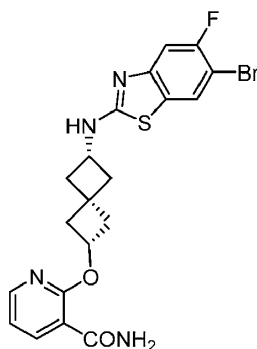
Se añadió 5-bromo-2-cloropirimidina (352 mg, 1,82 mmol) a una mezcla de 2-(((2S,4s,6S)-6-aminoespiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida (500 mg, 2,02 mmol), el Intermedio 2 y K_2CO_3 (838 mg, 6,07 mmol) disuelto en DMF (10 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre agua (200 ml) y acetato de etilo (150 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se trituró con éter para proporcionar el producto deseado 2-(((2S,4s,6S)-6-((5-bromopirimidin-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida (500 mg, 1,10 mmol, 54 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI) m/z : 406,3 ($M+2H$)⁺.

Intermedio 6: Preparación de 2-(((2S,4s,6S)-6-((5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida



Se añadió complejo de cloruro de bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio (II)-diclorometano (101 mg, 0,124 mmol) a una solución de 2-(((6-((5-bromopirimidin-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida (500 mg, 1,24 mmol), bis(pinacolato)diboro (628 mg, 2,47 mmol) y acetato de potasio (364 mg, 3,71 mmol) disuelto en 1,4-dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se purgó con argón y se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se filtró sobre un lecho de celite. El filtrado se lavó con agua (100 ml) y la capa orgánica se evaporó a presión reducida para proporcionar 2-(((2S,4s,6S)-6-((5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida en forma de un sólido de color pardo que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) m/z : 452,3 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 1: Preparación de 2-(((2S,4s,6S)-6-((6-bromo-5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida

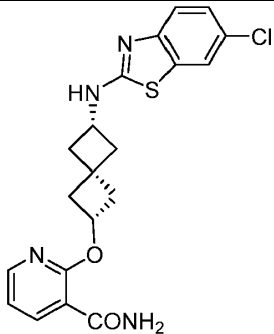
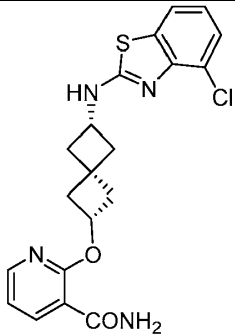


En un vial para microondas se añadió 2-(((2S,4s,6S)-6-aminoespiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida, Intermedio 2 (12 mg, 0,050 mmol) y se disolvió en NMP (1 ml). A esta solución se le añadió 6-bromo-2-cloro-5-fluorobenzo[d]tiazol (13 mg, 0,050 mmol) seguido de base de Hunig (0,1 ml). El vial se cerró herméticamente y se calentó durante una noche a 130 °C. La solución de color pardo oscuro se dejó enfriar y se concentró al vacío. El residuo se sometió a purificación por HPLC de fase inversa para proporcionar el Ejemplo 1 en forma de un sólido (8,4 mg, 34 %). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,58 (d a, J = 6,7 Hz, 1H), 8,27 (d a, J = 3,4 Hz, 1H), 8,17 (d a, J = 7,3 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,59 (s a, 1H), 7,36 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 5,23 (quint., J = 7,1 Hz, 1H), 4,22 (d a, J = 6,7 Hz, 1H), 2,66 (dd a, J = 11,1, 5,6 Hz, 1H), 2,59 - 2,53 (m, 1H), 2,49 - 2,37 (m, 2H), 2,36 - 2,19 (m, 2H), 2,14 - 2,02 (m, 2H). LCMS m/z = 477,9 (M+H)⁺; Pureza de la HPLC >98 % con un tiempo de retención de 1,96 min (Método A).

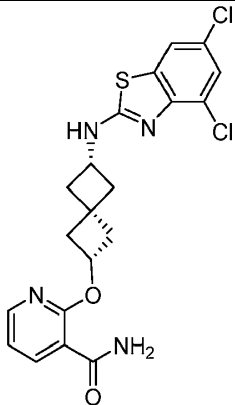
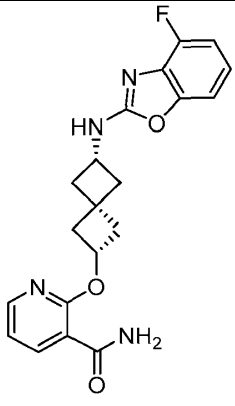
Los Ejemplos 2-14 se prepararon de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 1.

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
2		2-(((2S,4s,6S)-6-((6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,33 - 8,23 (m, 1H), 8,17 (d a, J = 7,3 Hz, 1H), 7,69 (s a, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 2H), 7,36 (dd, J = 8,5, 4,9 Hz, 1H), 7,15 - 7,01 (m, 2H), 5,23 (quint., J = 7,1 Hz, 1H), 4,27 - 4,12 (m, 1H), 2,66 (dt, J = 11,4, 5,8 Hz, 1H), 2,59 - 2,53 (m, 2H), 2,49 - 2,37 (m, 1H), 2,37 - 2,17 (m, 2H), 2,11 - 2,01 (m, 2H). LCMS m/z = 399,3 (M+H) ⁺	399,3	1,851

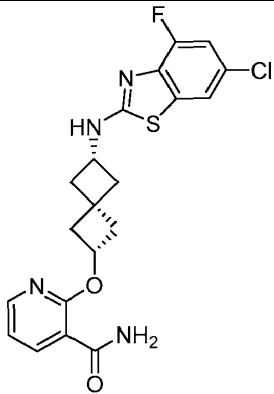
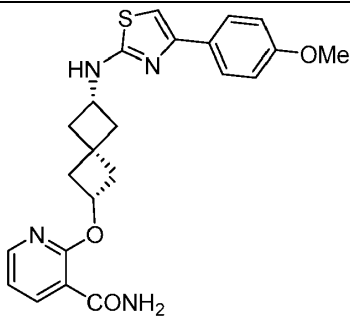
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
3		2-(((2S,4s,6S)-6-((6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,33 - 8,23 (m, 1H), 8,19 (dd, J = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,54 (s a, 2H), 7,36 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 7,4, 4,9 Hz, 1H), 5,26 (quint., J = 7,0 Hz, 1H), 4,29 - 4,17 (m, 1H), 2,68 (dt, J = 11,3, 5,8 Hz, 1H), 2,61 - 2,53 (m, 3H), 2,49 - 2,39 (m, 1H), 2,38 - 2,19 (m, 2H), 2,17 - 2,04 (m, 2H)	415,3	2,031
4		2-(((2S,4s,6S)-6-((4-clorobenzo[d]tiazol-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,64 (d a, J = 5,5 Hz, 1H), 8,27 (d a, J = 3,4 Hz, 1H), 8,17 (d a, J = 7,3 Hz, 1H), 7,76 - 7,62 (m, 2H), 7,60 (s a, 1H), 7,30 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,23 (quint., J = 7,1 Hz, 1H), 4,19 (s a, 1H), 3,65 - 3,47 (m, 1H), 3,16 (dt, J = 10,6, 5,5 Hz, 1H), 2,79 - 2,64 (m, 1H), 2,63 - 2,54 (m, 1H), 2,38 - 2,20 (m, 2H), 2,17 - 2,05 (m, 2H)	416,2	1,854

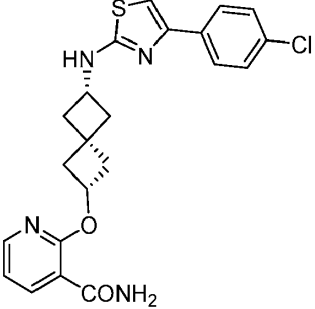
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
5		2-(((2S,4s,6S)-6-((4,6-diclorobenzo[d]tiazol-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,77 (s a, 1H), 8,28 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,89 - 7,76 (m, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,60 (s a, 1H), 7,42 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 7,5, 5,0 Hz, 1H), 5,24 (quint., J = 7,1 Hz, 1H), 4,19 (s a, 1H), 2,81 - 2,64 (m, 1H), 2,62 - 2,54 (m, 1H), 2,50 - 2,40 (m, 1H), 2,38 - 2,20 (m, 2H), 2,18 - 2,05 (m, 2H), 1,01 (d, J = 6,1 Hz, 1H)	449,9	2,179
6		2-(((2S,4s,6S)-6-((4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,40 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,69 (s a, 1H), 7,61 (s a, 1H), 7,23 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 7,05 - 6,95 (m, 2H), 5,24 (quint., J = 7,1 Hz, 1H), 4,23 - 4,13 (m, 1H), 3,20 - 3,09 (m, 1H), 2,82 - 2,63 (m, 1H), 2,59 - 2,54 (m, 1H), 2,50 - 2,37 (m, 2H), 2,30 - 2,11 (m, 2H), 1,01 (d, J = 6,4 Hz, 2H)	383,2	1,603

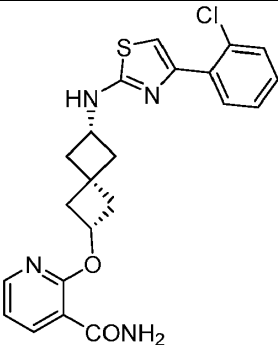
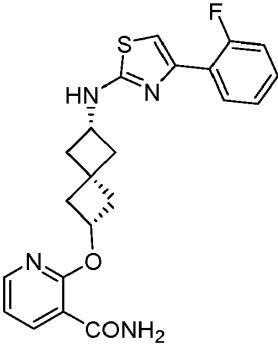
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
7		2-(((2S,4s,6S)-6-((6-cloro-4-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,27 (d a, J = 3,0 Hz, 1H), 8,18 (d a, J = 7,3 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,54 (s a, 2H), 7,23 (d a, J = 10,7 Hz, 1H), 7,17 - 6,99 (m, 1H), 5,33 - 5,11 (m, 1H), 4,23 (s a, 1H), 3,90 (s, 1H), 2,79 - 2,66 (m, 1H), 2,61 - 2,54 (m, 1H), 2,37 (s a, 1H), 2,34 - 2,18 (m, 2H), 2,18 - 1,98 (m, 2H), 1,87 (s a, 1H)	434,1	2,015
8		2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(4-metoxifenil)tiazol-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,27 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 7,80 - 7,71 (m, 2H), 7,54 (s a, 2H), 7,11 (dd, J = 7,4, 4,9 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,26 (t a, J = 7,1 Hz, 1H), 4,13 - 3,95 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,68 (dt, J = 11,5, 6,0 Hz, 1H), 2,61 - 2,53 (m, 2H), 2,49 - 2,38 (m, 1H), 2,37 - 2,18 (m, 2H), 2,17 - 1,98 (m, 2H), 1,88 (s a, 1H), 1,02 (d, J = 6,2 Hz, 1H)	437,2	1,886

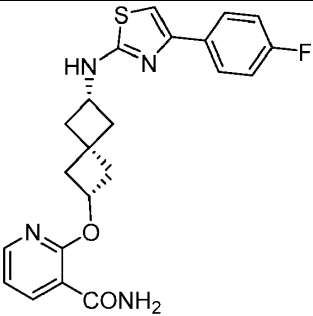
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
9		2-((((2S,4s,6S)-6-((4-clorofenil)thiazol-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,27 (d a, J = 4,3 Hz, 1H), 8,17 (d a, J = 7,0 Hz, 1H), 7,96 (d a, J = 6,4 Hz, 1H), 7,84 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,60 (s a, 1H), 7,43 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,26 - 7,04 (m, 2H), 5,23 (t a, J = 7,0 Hz, 1H), 4,19 - 3,97 (m, 1H), 3,26 (d a, J = 5,2 Hz, 1H), 3,17 (d a, J = 5,2 Hz, 1H), 2,70 - 2,60 (m, 1H), 2,60 - 2,54 (m, 1H), 2,37 (s a, 1H), 2,32 - 2,16 (m, 2H), 2,15 - 2,00 (m, 1H)	442,0	2,259

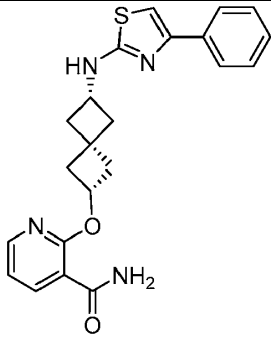
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
10		2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(2-clorofenil)thiazol-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,26 (d a, J = 3,1 Hz, 1H), 8,16 (d a, J = 7,3 Hz, 1H), 7,84 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 7,68 (s a, 1H), 7,61 (s a, 1H), 7,49 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,41 - 7,22 (m, 2H), 7,14 - 7,02 (m, 2H), 5,22 (t a, J = 7,2 Hz, 1H), 4,03 (s a, 1H), 3,26 (dd, J = 10,5, 6,0 Hz, 1H), 3,16 (dd, J = 10,7, 5,5 Hz, 1H), 2,57 - 2,53 (m, 2H), 2,49 - 2,36 (m, 1H), 2,34 - 2,15 (m, 2H), 2,14 - 1,98 (m, 1H), 1,00 (d, J = 6,1 Hz, 1H)	442,1	2,091
11		2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(2-fluorofenil)thiazol-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,27 (d a, J = 3,4 Hz, 1H), 8,17 (d a, J = 7,0 Hz, 1H), 8,10 - 7,92 (m, 2H), 7,70 (s a, 1H), 7,60 (s a, 1H), 7,36 - 7,19 (m, 1H), 7,17 - 7,07 (m, 1H), 7,07 - 6,96 (m, 1H), 5,32 - 5,15 (m, 1H), 4,12 - 3,98 (m, 1H), 2,61 - 2,54 (m, 2H), 2,47 (s a, 1H), 2,38 - 2,17 (m, 2H), 2,16 - 1,98 (m, 2H), 1,00 (d, J = 6,1 Hz, 1H)	425,1	2,051

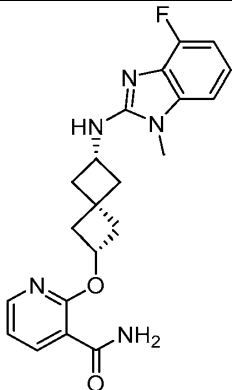
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
12		2-((((2S,4s,6S)-6-((4-(4-fluorofenil)thiazol-2-yl)amino)espiro[3.3]heptan-2-yl)oxi)nicotinamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,26 (d a, J = 4,6 Hz, 1H), 8,16 (d a, J = 7,3 Hz, 1H), 7,90 (d a, J = 6,7 Hz, 1H), 7,84 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,68 (s a, 1H), 7,62 (s a, 1H), 7,19 (t a, J = 8,7 Hz, 2H), 7,11 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,22 (t a, J = 7,3 Hz, 1H), 4,10 - 3,97 (m, 1H), 3,65 - 3,47 (m, 1H), 3,26 (dt, J = 10,7, 5,3 Hz, 1H), 3,20 - 3,01 (m, 1H), 2,81 - 2,61 (m, 1H), 2,60 - 2,53 (m, 1H), 2,48 - 2,37 (m, 1H), 2,36 - 2,16 (m, 1H), 2,13 - 1,99 (m, 1H), 1,00 (d, J = 6,1 Hz, 1H)	425,2	1,947

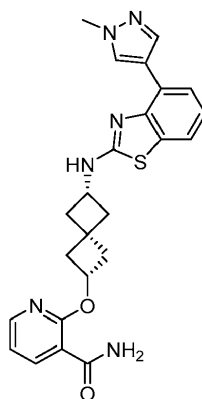
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
13		2-((((2S,4S,6S)-6-((4-phenylthiazol-2-yl)amino)espiro[3.3]heptan-2-yl)oxi)nicotinamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,28 (d a, J = 3,1 Hz, 1H), 8,17 (d a, J = 7,3 Hz, 1H), 8,02 (d a, J = 6,7 Hz, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,61 (s a, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 2H), 7,34 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 5,23 (t a, J = 7,2 Hz, 1H), 4,49 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 3,21 - 3,14 (m, 1H), 2,71 - 2,61 (m, 1H), 2,59 - 2,55 (m, 1H), 2,45 (s a, 1H), 2,36 - 2,16 (m, 2H), 2,13 - 2,02 (m, 2H)	407,2	1,826

(continuación)

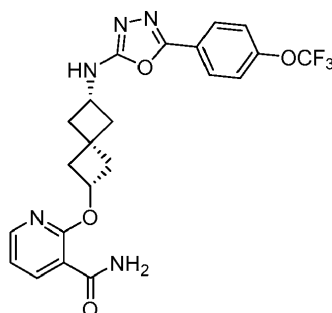
N.º de Ej.	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
14		2-(((2S,4s,6S)-6-((4-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,28 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 7,3, 1,5 Hz, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,62 (s a, 1H), 7,12 (dd, J = 7,5, 5,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,97 - 6,85 (m, 2H), 6,83 - 6,72 (m, 1H), 5,26 (quint., J = 7,1 Hz, 1H), 4,49 - 4,29 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,70 (dt, J = 11,4, 5,8 Hz, 1H), 2,59 - 2,53 (m, 2H), 2,49 - 2,38 (m, 1H), 2,33 - 2,13 (m, 4H), 1,01 (d, J = 6,4 Hz, 1H)	396,2	1,488

Ejemplo 15: Preparación de 2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida



5

En un vial cerrado herméticamente para microondas se añadió 2-(((2S,4s,6S)-6-((4-clorobenzo[d]tiazol-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida (Ejemplo 4: 15 mg, 0,040 mmol) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (7,52 mg, 0,0400 mmol). A esta mezcla se le añadió una solución de dioxano y K₃PO₄ (3 M, 0,15 ml). Después de la desgasificación durante 0,5 h, se añadió el catalizador Xphospalladacicle de 3^a Gen. (1 mg, 1,09 mM) y el recipiente de reacción se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se calentó con irradiación con microondas a 120 grados durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró, se concentró a presión reducida y se sometió a purificación por HPLC de fase inversa para proporcionar el Ejemplo 15 (4,1 mg, 24 %). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,41 (s, 1H), 8,36 (d a, J = 6,1 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,23 - 8,13 (m, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,62 (s a, 1H), 7,52 (dd, J = 7,3, 4,3 Hz, 1H), 7,25 (s a, 1H), 7,19 - 7,08 (m, 1H), 7,08 - 7,00 (m, 1H), 5,26 (quint., J = 7,1 Hz, 1H), 4,26 (d a, J = 6,7 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,83 - 2,67 (m, 1H), 2,63 (dd a, J = 10,8, 6,6 Hz, 1H), 2,57 - 2,54 (m, 3H), 2,35 - 2,16 (m, 3H), 1,01 (d, J = 6,4 Hz, 1H). LCMS m/z = 461,1 (M+H)⁺; Pureza de la HPLC al 90 % con un tiempo de retención de 1,792 min (Método A).

Ejemplo 16: Preparación de 2-(((2S,4s,6S)-6-((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida

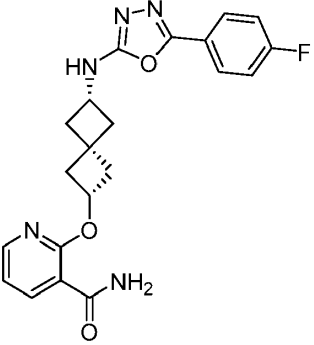
5

Se disolvió 4-trifluorometoxifenilhidrazida (15 mg, 0,068 mmol) en THF (0,5 ml). A esta solución se le añadió reactivo de CDI (11 mg, 0,068 mmol) seguido de base de Hunig (0,1 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 h. A continuación, a la solución se le añadió 2-(((2S,4s,6S)-6-aminoespiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida (intermedio 2) (17 mg, 0,068 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante una noche, se concentró a presión reducida y se purificó directamente por HPLC de fase inversa para proporcionar el Ejemplo 14 (2 mg, 6 %). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,28 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,23 - 8,09 (m, 2H), 7,94 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,71 (s a, 1H), 7,60 (s a, 1H), 7,55 (d a, J = 8,2 Hz, 2H), 7,12 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 5,24 (t a, J = 7,2 Hz, 1H), 4,09 - 4,00 (m, 1H), 3,58 (s a, 1H), 3,18 (d a, J = 4,9 Hz, 1H), 2,67 (dd a, J = 11,3, 5,2 Hz, 1H), 2,60 - 2,54 (m, 1H), 2,48 - 2,37 (m, 1H), 2,26 (ddd, J = 18,7, 11,4, 7,2 Hz, 2H), 2,19 - 2,11 (m, 1H), 1,01 (d, J = 6,1 Hz, 1H). LCMS m/z = 476,1 (M+H)⁺; Pureza de la HPLC >97 % con un tiempo de retención de 1,751 min (Método A).

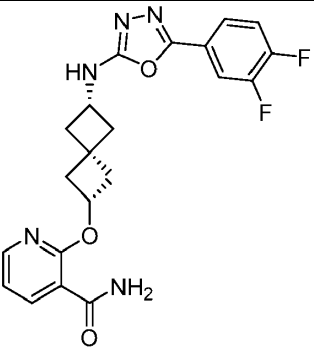
10

15

Los Ejemplos 17-20 se prepararon como se describe siguiendo el procedimiento general para el Ejemplo 1

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H)+	Tiempo de retención de HPLC (min)
17		2-(((2S,4s,6S)-6-((5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)espiro[3.3]heptan-2-yl)oxi)nicotinamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,34 - 8,23 (m, 1H), 8,18 (d a, J = 5,8 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,5, 5,5 Hz, 2H), 7,70 (s a, 1H), 7,60 (s a, 1H), 7,39 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,12 (dd, J = 7,5, 5,0 Hz, 1H), 5,24 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,16 - 3,96 (m, 1H), 3,18 (d a, J = 5,5 Hz, 1H), 2,67 (dt, J = 11,4, 5,6 Hz, 1H), 2,59 - 2,55 (m, 1H), 2,49 - 2,37 (m, 2H), 2,25 (ddd, J = 18,7, 11,4, 7,5 Hz, 1H), 2,19 - 2,07 (m, 1H), 1,01 (d, J = 6,4 Hz, 1H)	410	1,648

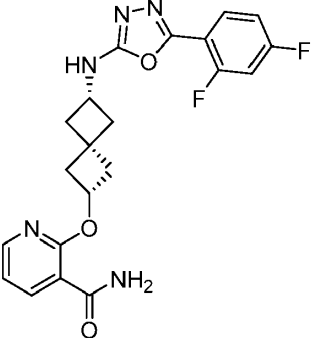
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H)+	Tiempo de retención de HPLC (min)
18		2-(((2S,4s,6S)-6-((5-(3,4-difluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)espiro[3.3]heptan-2-yl)oxi)nicotinamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,28 (d a, J = 4,6 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,87 - 7,75 (m, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,68 - 7,55 (m, 2H), 7,11 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 5,23 (quint., J = 7,0 Hz, 1H), 4,12 - 3,98 (m, 1H), 2,67 (dt, J = 11,2, 5,8 Hz, 1H), 2,57 - 2,54 (m, 1H), 2,49 - 2,37 (m, 1H), 2,25 (ddd, J = 18,4, 11,2, 7,6 Hz, 2H), 2,14 (t a, J = 11,9 Hz, 2H), 1,01 (m, 1H).	428,1	1,621

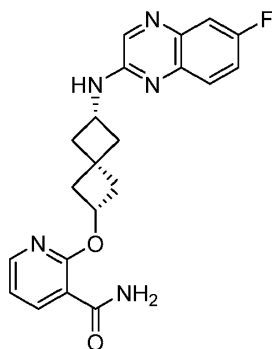
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H)+	Tiempo de retención de HPLC (min)
19		2-(((2S,4S,6S)-6-((5-(2,3,4-trifluorophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)espiro[3.3]heptan-2-yl)oxi)nicotinamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,27 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 8,13 (d a, J = 6,9 Hz, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,54 (s a, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 1H), 7,10 (dd, J = 7,4, 4,9 Hz, 1H), 5,26 (quint., J = 7,1 Hz, 1H), 3,20 - 3,10 (m, 1H), 2,71 - 2,63 (m, 1H), 2,57 - 2,55 (m, 1H), 2,53 - 2,50 (m, 4H), 2,49 - 2,41 (m, 1H), 2,30 - 2,14 (m, 3H)	446,3	1,637

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H)+	Tiempo de retención de HPLC (min)
20		2-(((2S,4s,6S)-6-((5-(2,4-difluorophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)espiro[3.3]heptan-2-yl)oxi)nicotinamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,28 (d a, J = 3,1 Hz, 1H), 8,21 - 8,13 (m, 2H), 7,96 - 7,85 (m, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,60 (s a, 1H), 7,50 (t a, J = 9,3 Hz, 1H), 7,29 (t a, J = 7,6 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 5,24 (quint., J = 7,2 Hz, 1H), 4,07 - 3,97 (m, 1H), 2,67 (dt, J = 11,3, 5,6 Hz, 1H), 2,57 - 2,54 (m, 2H), 2,50 - 2,37 (m, 2H), 2,30 - 2,11 (m, 4H)	428,3	1,455

Ejemplo 21: Preparación de 2-(((2S,4s,6S)-6-((6-fluoroquinoxalin-2-yl)amino)espiro[3.3]heptan-2-yl)oxi)nicotinamida



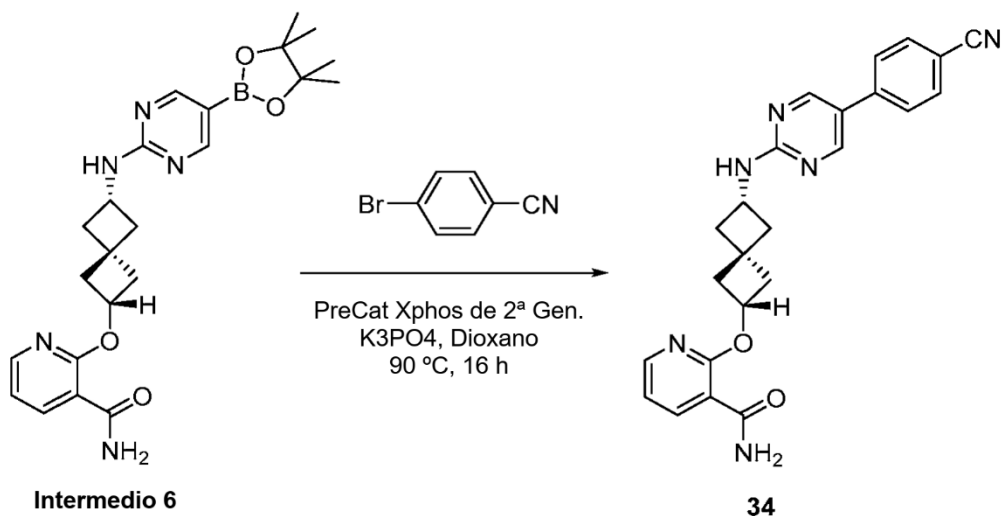
5

En un vial para microondas se añadió 2-(((2S,4s,6S)-6-aminoespiro[3.3]heptan-2-yl)oxi)nicotinamida, Intermedio 2 (14 mg, 0,060 mmol) y se disolvió en NMP (1 ml). A esta solución se le añadió 2-cloro-6-fluoroquinoxalina (10 mg, 0,060 mmol) seguido de base de Hunig (0,1 ml). El vial se cerró herméticamente y se calentó durante una noche a

130 °C. La solución de color pardo oscuro se dejó enfriar y se concentró al vacío. El residuo se sometió a purificación por HPLC de fase inversa para proporcionar el Ejemplo 22 en forma de un sólido (5 mg, 22 %). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,28 (s, 1H), 8,29 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,89 (d a, J = 7,0 Hz, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,60 (dd a, J = 9,2, 5,8 Hz, 2H), 7,53 (dd, J = 9,5, 2,7 Hz, 1H), 7,46 (td, J = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 7,5, 5,0 Hz, 1H), 5,26 (quint., J = 7,1 Hz, 1H), 4,51 - 4,35 (m, 1H), 2,81 - 2,65 (m, 1H), 2,63 - 2,55 (m, 2H), 2,50 - 2,43 (m, 1H), 2,39 - 2,19 (m, 2H), 2,17 - 2,00 (m, 2H). LCMS m/z = 394,2 (M+H); Pureza de la HPLC al 96 % con un tiempo de retención de 1,615 min (Método A).

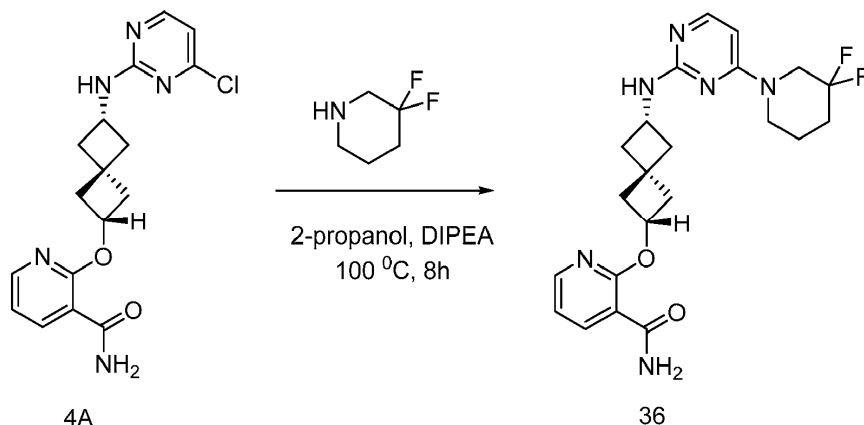
Los Ejemplos 22-33 se prepararon como se describe de acuerdo con el procedimiento general usado para el Ejemplo 21.

Ejemplo 34: Preparación de 2-(((2S,4s,6S)-6-((5-(4-cianofenil)pirimidin-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida



Se añadió el precatalizador X-Phos de 2ª generación (4,36 mg, 5,54 μmol) a una solución de 2-(((2S,4s,6S)-6-((5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida (25 mg, 0,055 mmol), 4-bromobenzonitrilo (10,08 mg, 0,055 mmol) y se recogió fosfato potásico tribásico (35,3 mg, 0,166 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml). La mezcla de reacción se purgó con argón y se calentó a 90 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 2-(((2S,4s,6S)-6-((5-(4-cianofenil)pirimidin-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida (8,6 mg, 0,020 mmol, 36,4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,70 (s, 2H), 8,27 (dd, J = 4,9, 2,2 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 7,5, 2,1 Hz, 1H), 7,92 - 7,80 (m, 4H), 7,78 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,11 (dd, J = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 5,23 (quint., J = 7,2 Hz, 1H), 4,39 - 4,30 (m, 1H), 2,67 - 2,63 (m, 1H), 2,50 - 2,43 (m, 2H), 2,38 (dd, J = 11,5, 7,1 Hz, 1H), 2,29 - 2,15 (m, 2H), 2,15 - 2,03 (m, 2H). LCMS m/z = 427,2 (M+H); Tiempo de retención de HPLC de 1,623 min (Método B).

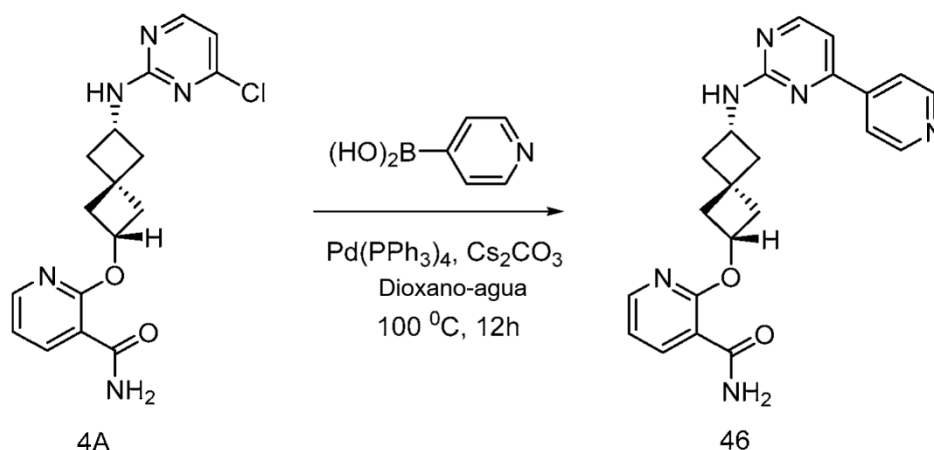
Ejemplo 36: Preparación de 2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida



Se añadió DIPEA (0,049 ml, 0,278 mmol) a una solución de 2-((6-((4-cloropirimidin-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida (20 mg, 0,056 mmol) y 3,3-difluoropiperidina (6,73 mg, 0,0560 mmol) en 2-Propanol (1 ml) y se calentó a 100 °C durante 8 h. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 2-((6-((4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida **36** (3,4 mg, 0,0076 mmol, 14 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,38 (s a, 1H), 8,26 (dd, *J* = 4,77, 2,08 Hz, 1H), 8,17 (dd, *J* = 7,34, 1,96 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 7,34 Hz, 1H), 7,74-7,55 (m, 1H), 7,11 (dd, *J* = 7,34, 4,89 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 7,34 Hz, 1H), 5,22 (quint., *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,30-4,13 (m, 3H), 3,81 (s a, 2H), 2,69 - 2,63 (m, 1H), 2,46 - 2,40 (m, 3H), 2,29 - 2,09 (m, 6H), 1,74 (s a, 2H). LCMS *m/z* = 445,2 (M+H); Tiempo de retención de HPLC de 1,515 min (Método B).

Los Ejemplos **37-45** se prepararon como se describe en el procedimiento general mostrado para el Ejemplo 36.

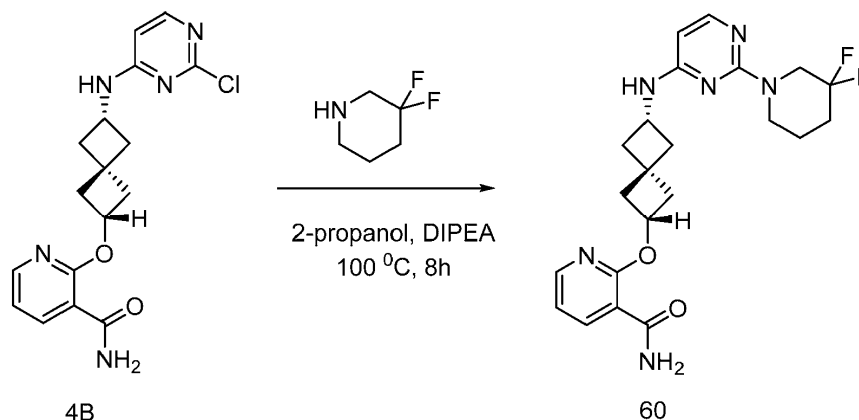
Ejemplo 46: Preparación de 2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(piridin-4-il)pirimidin-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida



Se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (4,85 mg, 0,0042 mmol) a una solución de 2-(((2S,4s,6S)-6-((4-cloropirimidin-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida (15 mg, 0,042 mmol), ácido 4-piridinil borónico (6,76 mg, 0,0550 mmol) y carbonato de cesio (41 mg, 0,13 mmol) en la mezcla de 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,1 ml) mantenida en agitación a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purgó con argón y se calentó a 100 °C durante 12 h. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(piridin-4-il)pirimidin-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida, **46** (1,00 mg, 2,48 μmol, 6 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,32 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,27 (dd, *J* = 4,9, 2,0 Hz, 1H), 8,20 - 8,09 (m, 3H), 7,65 (d, *J* = 18,6 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,16 - 7,08 (m, 2H), 5,23 (quint., *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,42 - 4,29 (m, 1H), 2,73 - 2,63 (m, 1H), 2,49 - 2,44 (m, 1H), 2,40 (s a, 1H), 2,30 - 2,17 (m, 3H), 2,17 - 2,08 (m, 2H). LCMS *m/z* = 403,2 (M+H); Tiempo de retención de HPLC de 0,986 min (Método C).

Los Ejemplos **47-54** se prepararon como se describe en el procedimiento general mostrado para el Ejemplo 46.

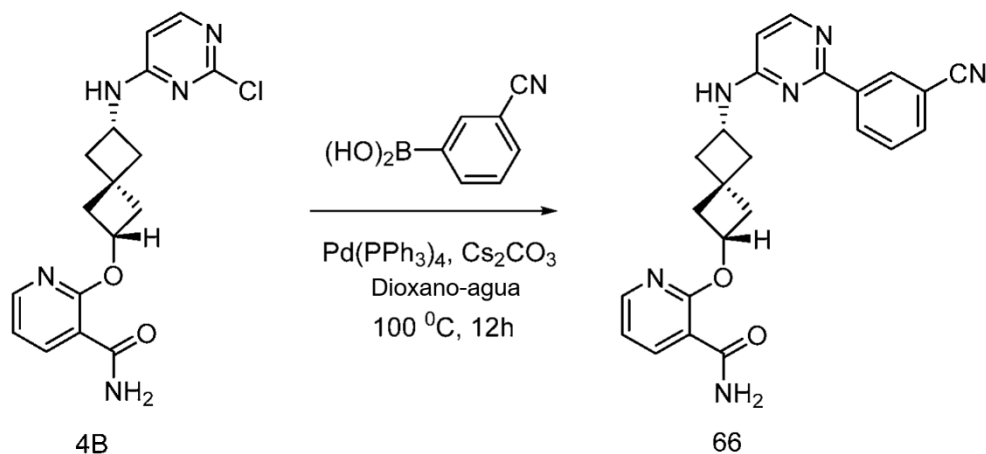
Ejemplo 60: 2-(((2S,4s,6S)-6-((2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida



El Compuesto **60** se sintetizó a partir del Intermedio **4B** siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 36.

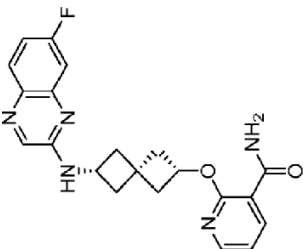
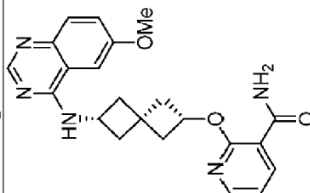
Los Ejemplos **61-65** se prepararon como se describe de acuerdo con el procedimiento general usado para el Ejemplo 60.

5 **Ejemplo 66: Preparación de 2-(((2S,4s,6S)-6-((2-(3-cianofenil)pirimidin-4-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida**

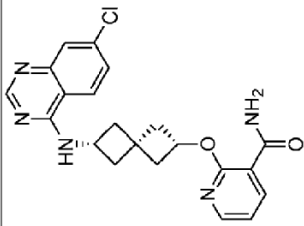
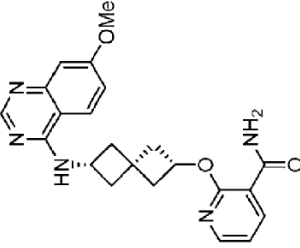


El Compuesto 66 se sintetizó a partir del Intermedio **4B** siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 46.

Los Ejemplos **67** y **68** se prepararon como se describe de acuerdo con el procedimiento general usado para el Ejemplo 66.

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
22		2-(((2S,4S,6S)-6-((7-fluoroquinolin-2-yl)amino)spiro[3.3]heptan-2-yl)oxy)nicotinamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,08 (s a, 1H), 8,33 - 8,25 (m, 1H), 8,18 (dd, J = 7,3, 1,5 Hz, 1H), 7,95 - 7,77 (m, 2H), 7,71 (s a, 1H), 7,61 (s a, 1H), 7,18 (s a, 1H), 7,16 - 7,06 (m, 2H), 5,25 (quint., J = 7,0 Hz, 1H), 4,44 (s a, 1H), 2,74 - 2,62 (m, 1H), 2,57 - 2,54 (m, 1H), 2,50 - 2,45 (m, 1H), 2,42 (s a, 1H), 2,31 - 2,11 (m, 4H)	394	1,705
23		2-(((2S,4S,6S)-6-((6-metoxiquinazolin-4-yl)amino)spiro[3.3]heptan-2-yl)oxy)nicotinamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,35 (s, 1H), 8,28 (d a, J = 3,1 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 2H), 7,65 - 7,60 (m, 2H), 7,41 (dd, J = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 7,5, 5,0 Hz, 1H), 5,27 (t a, J = 7,2 Hz, 1H), 4,73 - 4,62 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,72 (dd a, J = 11,4, 6,3 Hz, 1H), 2,62 - 2,54 (m, 3H), 2,50 - 2,41 (m, 1H), 2,39 - 2,20 (m, 4H)	406,3	1,335

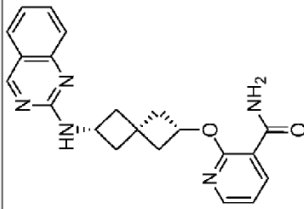
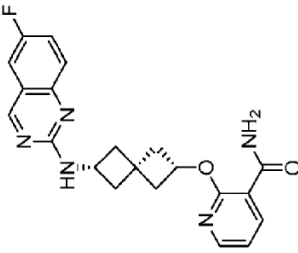
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
24		2-(((2S,4s,6S)-6-((7-cloroquinazolin-4-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,53 - 8,45 (m, 1H), 8,35 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 7,84 - 7,67 (m, 2H), 7,67 - 7,52 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 7,5, 4,9 Hz, 1H), 5,25 (t a, J = 7,2 Hz, 1H), 4,74 - 4,59 (m, 1H), 3,59 - 3,38 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,57 - 2,54 (m, 2H), 2,48-2,43 (m, 1H), 2,33-2,23 (m, 2H)	410	1,553
25		2-(((2S,4s,6S)-6-((7-metoxiquinazolin-4-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,48 - 8,33 (m, 1H), 8,29 (d a, J = 3,3 Hz, 1H), 8,26 - 8,12 (m, 4H), 7,75 (s a, 1H), 7,63 (s a, 1H), 7,17 - 7,04 (m, 2H), 5,37 - 5,16 (m, 1H), 4,72 - 4,59 (m, 1H), 3,96 - 3,84 (s, 3H), 2,81 - 2,63 (m, 2H), 2,59 - 2,53 (m, 2H), 2,39 - 2,17 (m, 2H)	406,2	1,055

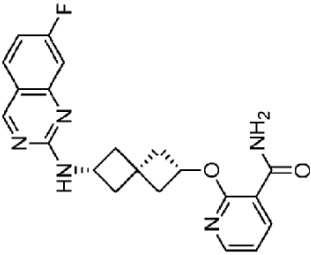
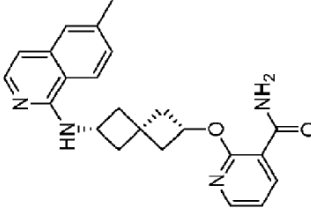
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
26		2-(((2S,4S,6S)-6-((6-fluoroquinazolin-4-yl)amino)spiro[3.3]heptan-2-yl)oxy)nicotinamida		394,2	1,372
27		2-(((2S,4S,6S)-6-((7-cloro-4-metoxiisquinolin-1-yl)amino)spiro[3.3]heptan-2-yl)oxy)nicotinamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,44 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,75 (s a, 1H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,65 - 7,56 (m, 1H), 7,19 (d a, J = 6,8 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 7,4, 4,9 Hz, 1H), 5,26 (quint., J = 7,0 Hz, 1H), 4,54 - 4,41 (m, 1H), 2,79 - 2,61 (m, 1H), 2,57 - 2,53 (m, 4H), 2,44 (m, 1H), 2,32 - 2,10 (m, 3H)	440,2	1,977

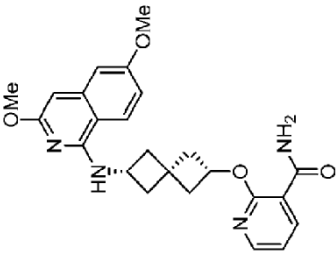
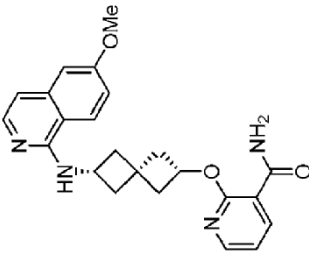
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LCMS (M+H) + ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
28		2-(((2S,4s,6S)-6-(quinazolin-2-ylamino)spiro[3.3]heptan-2-yl)oxy)nicotinamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,46 (s, 1H), 8,35 - 8,24 (m, 2H), 8,23 - 8,09 (m, 1H), 7,79 - 7,64 (m, 2H), 7,61 (s a, 1H), 7,52 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 7,5, 5,0 Hz, 1H), 5,27 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,73 - 4,64 (m, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,86 - 2,64 (m, 1H), 2,49 - 2,41 (m, 2H), 2,39 - 2,20 (m, 4H)	376	1,265
29		2-(((2S,4s,6S)-6-((6-fluoroquinazolin-2-yl)amino)spiro[3.3]heptan-2-yl)oxy)nicotinamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,34 - 8,22 (m, 2H), 8,17 (dd, J = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 7,90 (d a, J = 7,0 Hz, 1H), 7,73 (s a, 1H), 7,68 - 7,57 (m, 2H), 7,53 (dd, J = 9,4, 2,9 Hz, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 1H), 7,12 (dd, J = 7,4, 4,9 Hz, 1H), 5,24 (quint., J = 7,2 Hz, 1H), 4,52 - 4,34 (m, 1H), 2,70 (dt, J = 11,3, 5,9 Hz, 1H), 2,61 - 2,53 (m, 2H), 2,49 - 2,40 (m, 1H), 2,38 - 2,17 (m, 2H), 2,16 - 2,00 (m, 2H)	393,9	1,618

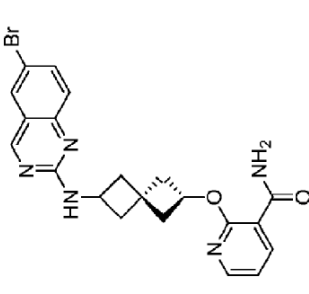
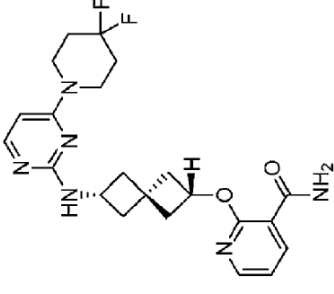
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
30		2-(((2S,4s,6S)-6-((7-fluoroquinazolin-2-yl)amino)espiro[3.3]heptan-2-yl)oxy)nicotinamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,28 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,23 - 8,15 (m, 1H), 7,85 - 7,69 (m, 1H), 7,62 (s a, 1H), 7,30 - 7,10 (m, 4H), 7,04 (s, 1H), 5,25 (quint., J = 7,2 Hz, 1H), 4,51 - 4,33 (m, 1H), 2,74 - 2,68 (m, 1H), 2,65-2,58 (m, 2H), 2,49 - 2,44 (m, 1H), 2,37 - 2,20 (m, 2H), 2,17 - 2,02 (m, 2H)	394,1	1,643
31		2-(((2S,4s,6S)-6-((6-metilsiquinolin-1-yl)amino)espiro[3.3]heptan-2-yl)oxy)nicotinamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,29 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,23 - 8,13 (m, 2H), 7,80 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,62 (s a, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,32 (t a, J = 7,3 Hz, 2H), 7,12 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,27 (quint., J = 7,2 Hz, 1H), 4,64 - 4,54 (m, 1H), 2,70 (dt, J = 11,2, 5,8 Hz, 1H), 2,58 - 2,54 (m, 3H), 2,33 - 2,15 (m, 4H)	389	1,537

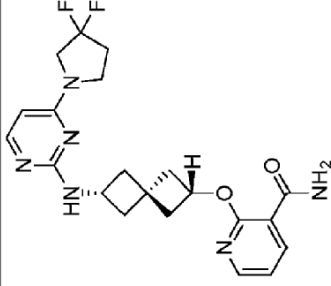
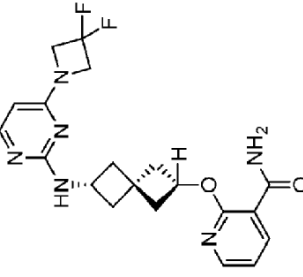
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
32		2-((2S,4s,6S)-6-((3,6-dimethoxyquinolin-1-yl)amino)espiro[3.3]heptan-2-yl)oxi)nicotinamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,44 - 8,23 (m, 1H), 8,23 - 8,14 (m, 1H), 8,09 (d a, J = 9,2 Hz, 1H), 7,74 (s a, 1H), 7,62 (s a, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,18 - 7,07 (m, 2H), 6,94 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,89 - 6,78 (m, 1H), 5,36 - 5,14 (m, 1H), 4,49 (d a, J = 6,4 Hz, 1H), 3,82 (ss, J = 7,2 Hz, 6H), 2,81 - 2,67 (m, 3H), 2,24 - 2,21 (m, 5H)	435	1,893
33		2-((2S,4s,6S)-6-((6-methoxyquinolin-1-yl)amino)espiro[3.3]heptan-2-yl)oxi)nicotinamida	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,40 - 8,24 (m, 1H), 8,18 (dd, J = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 7,74 (d a, J = 5,6 Hz, 2H), 7,69 - 7,57 (m, 2H), 7,27 (d a, J = 6,6 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 7,5, 4,9 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,27 (t a, J = 7,2 Hz, 1H), 4,69 - 4,50 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,80 - 2,62 (m, 1H), 2,58 - 2,54 (m, 3H), 2,38 - 2,16 (m, 4H)	405,1	1,511

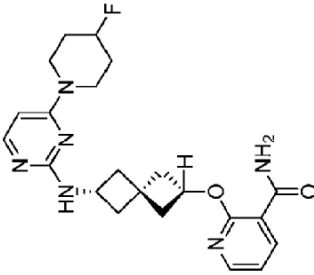
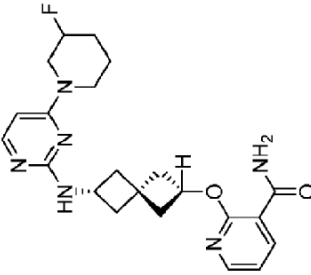
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
35		2-(((2S,4s,6S)-6-((6-bromoquinazolin-2-yl)amino)espiro[3.3]heptan-2-yl)ox)nicotinamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.07 (s, 1H), 8.28 (dd, J = 4.8, 2.1 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.84 - 7.74 (m, 2H), 7.68 (s a, 1H), 7.61 (s a, 1H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 5.24 (quint., J = 7.2 Hz, 1H), 4.52 - 4.34 (m, 1H), 3.18 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 2.74 - 2.65 (m, 1H), 2.49 - 2.37 (m, 2H), 2.30 - 2.07 (m, 4H)	456.1 [M+2] ⁺	1.890 (Método B)
37		2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(4-difluoropiperidin-1-yl)pyrimidin-2-yl)amino)espiro[3.3]heptan-2-yl)ox)nicotinamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.30 - 8.25 (m, 1H), 8.22 - 8.14 (m, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.77 - 7.56 (m, 2H), 7.15 - 7.08 (m, 1H), 6.64 - 6.53 (m, 1H), 5.29 (quint., J = 7.2 Hz, 1H), 4.30-4.13 (m, 1H), 3.95 - 3.82 (m, 4H), 2.73 - 2.63 (m, 2H), 2.43 - 2.20 (m, 6H), 2.17 - 2.04 (m, 4H)	445.3	1.550 (Método B)

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
38		2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(3,3-difluoropirrolidin-1-yl)pyrimidin-2-yl)amino)espiro[3.3]heptan-2-yl)oxo)nicotinamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,26 (dd, J = 4,89, 1,96 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 7,46, 2,08 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,09 Hz, 1H), 7,55 - 7,75 (m, 1H), 7,11 (dd, J = 7,34, 4,89 Hz, 1H), 6,25 (s a, 1H), 5,22 (quint., J = 7,2 Hz, 1H), 4,30-4,13 (m, 1H), 4,02 (d, J = 11,98 Hz, 2H), 3,90-3,81 (m, 2H), 2,70-2,51 (m, 2H), 2,36 - 2,48 (m, 2H), 2,19 - 2,34 (m, 2H), 2,03 - 2,17 (m, 4H).	431,2	1,489 (Método B)
39		2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(3,3-difluoroazetidín-1-yl)pirimidín-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,26 (dd, J = 4,9, 2,2 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,90 - 7,83 (m, 1H), 7,71 - 7,56 (m, 2H), 7,39 - 7,19 (s a, 1H), 7,11 (dd, J = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,21 (quint., J = 7,3 Hz, 1H), 4,42 (t, J = 12,5 Hz, 3H), 4,27 - 4,14 (m, 1H), 3,00 - 2,91 (m, 1H), 2,63 (dt, J = 11,9, 5,7 Hz, 1H), 2,44 (dd, J = 11,6, 5,5 Hz, 2H), 2,34 (s a, 1H), 2,20 (ddd, J = 18,2, 11,5, 7,2 Hz, 2H), 2,09 - 1,99 (m, 2H).	417,2	1,528 (Método B)

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
40		2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(3-fluoropiperidin-1-yl)pyrimidin-2-yl)amino)espiro[3.3]heptan-2-yl)oxy)nicotinamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,26 (dd, J = 4,9, 2,0 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 7,5, 2,1 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,71 - 7,56 (m, 2H), 7,11 (dd, J = 7,5, 4,8 Hz, 1H), 6,72 (s a, 1H), 6,08 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 5,21 (quint., J = 7,1 Hz, 1H), 4,99 - 4,78 (m, 1H), 4,26 - 4,12 (m, 1H), 3,71 (dd, J = 13,0, 7,1 Hz, 2H), 2,71 - 2,58 (m, 1H), 2,48 - 2,39 (m, 2H), 2,36 - 2,27 (m, 2H), 2,19 (ddd, J = 19,6, 11,9, 7,5 Hz, 2H), 2,09 - 1,98 (m, 3H), 1,96 - 1,78 (m, 2H), 1,65 (d, J = 2,9 Hz, 2H).	427,2	1,483 (Método B)
41		2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(3-fluoropiperidin-1-yl)pyrimidin-2-yl)amino)espiro[3.3]heptan-2-yl)oxy)nicotinamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,26 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,82 - 7,55 (m, 3H), 7,12 (s, 1H), 6,89 - 6,59 (m, 1H), 6,10 - 5,96 (m, 1H), 5,26 - 5,08 (m, 1H), 4,84 - 4,61 (m, 1H), 4,26 - 4,13 (m, 1H), 3,97 - 3,87 (m, 2H), 3,32 - 3,22 (m, 1H), 2,72 - 2,58 (m, 1H), 2,48 - 2,37 (m, 2H), 2,36 - 2,27 (m, 1H), 2,19 (ddd, J = 19,7, 11,9, 7,3 Hz, 2H), 2,09 - 1,98 (m, 2H), 1,96 - 1,79 (m, 2H), 1,69 (s a, 1H), 1,51 (s a, 1H).	427,2	1,468 (Método B)

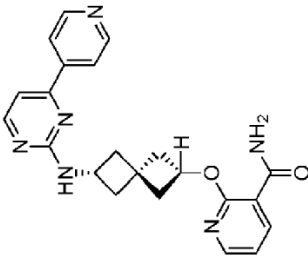
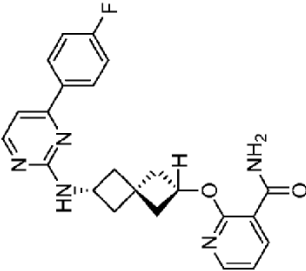
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
42		2-(((2S,4R,6S)-6-((4-((S)-3-fluoropiperidin-1-yl)pyrimidin-2-yl)amino)spiro[3.3]heptan-2-yl)oxy)nicotinamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,26 (dd, J = 4,9, 2,0 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 7,5, 2,1 Hz, 1H), 7,85 - 7,56 (m, 3H), 7,11 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 6,89 - 6,59 (m, 1H), 6,07 (s a, 1H), 5,21 (quint., J = 7,2 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 4,20 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 2,84 (t, J = 12,1 Hz, 2H), 2,71 - 2,57 (m, 2H), 2,48 - 2,38 (m, 2H), 2,37 - 2,26 (m, 1H), 2,19 (ddd, J = 19,1, 11,6, 7,7 Hz, 2H), 2,05 - 1,97 (m, 2H), 1,85 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,41 - 1,24 (m, 2H).	413,2	1,171 (Método C)
43		2-(((2S,4S,6S)-6-((4-(4-(trifluoromethyl)piperidin-1-yl)pyrimidin-2-yl)amino)spiro[3.3]heptan-2-yl)oxy)nicotinamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,26 (dd, J = 4,9, 2,0 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 7,5, 2,1 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,70 - 7,55 (m, 2H), 7,11 (dd, J = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 6,72 (s a, 1H), 5,77 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,21 (quint., J = 7,2 Hz, 1H), 4,28 - 4,14 (m, 1H), 3,89 (s a, 1H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,48 - 2,37 (m, 2H), 2,36 - 2,25 (m, 1H), 2,25 - 2,12 (m, 2H), 2,10 - 1,99 (m, 4H), 1,97 - 1,85 (m, 5H), 1,53 (d, J = 11,5 Hz, 2H).	477,2	1,767 (Método B)

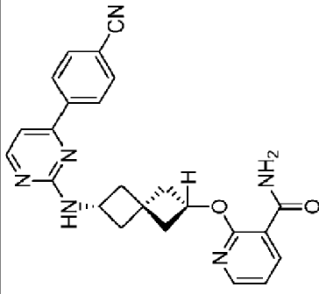
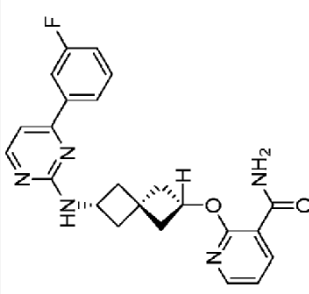
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
44		2-(((2S,4S,6S)-6-((4-((4,4-difluorocyclohexyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)espiro[3.3]heptan-2-yl)oxyl)nicotinamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,27 (dd, J = 4,8, 2,1 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,71 - 7,53 (m, 2H), 7,15 - 7,07 (m, 1H), 6,91 (s a, 1H), 6,72 - 6,50 (m, 1H), 5,79 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,21 (quint., J = 7,1 Hz, 1H), 4,71 (s a, 1H), 4,29 - 4,13 (m, 1H), 3,29 - 3,17 (m, 4H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,47 - 2,36 (m, 2H), 2,33 - 2,25 (m, 1H), 2,19 (ddd, J = 18,8, 11,6, 7,2 Hz, 2H), 2,07 - 1,98 (m, 3H), 0,997 (s, 6H)	459,3	1,372 (Método C)
45		2-(((2S,4S,6S)-6-((4-((3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino)pyrimidin-2-yl)amino)espiro[3.3]heptan-2-yl)oxyl)nicotinamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,74 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 8,44 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 4,9, 2,0 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 7,5, 2,1 Hz, 1H), 8,02 (s a, 2H), 7,71 - 7,56 (m, 3H), 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,15 - 7,07 (m, 1H), 5,24 (quint., J = 7,3 Hz, 1H), 4,42 - 4,30 (m, 1H), 2,68 (dd, J = 3,8, 1,8 Hz, 1H), 2,73 - 2,63 (m, 1H), 2,48 - 2,32 (m, 2H), 2,31 - 2,08 (m, 4H)	427,3	1,223 (Método B)

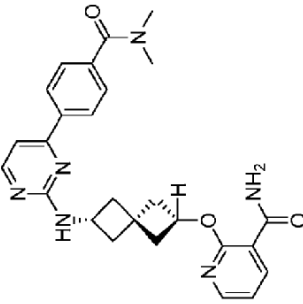
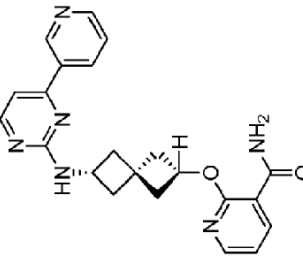
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
46		2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(piridin-4-il)pirimidin-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,32 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 4,9, 2,0 Hz, 1H), 8,20 - 8,09 (m, 3H), 7,65 (d, J = 18,6 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,16 - 7,08 (m, 2H), 5,23 (quint., J = 7,2 Hz, 1H), 4,42 - 4,29 (m, 1H), 2,73 - 2,63 (m, 1H), 2,49 - 2,44 (m, 1H), 2,40 (s a, 1H), 2,30 - 2,17 (m, 3H), 2,17 - 2,08 (m, 2H)	403,2	0,986 (Método C)
47		2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(4-fluorofenil)pirimidin-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,44 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 4,5, 2,0 Hz, 3H), 8,17 (dd, J = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 8,06 - 7,96 (m, 2H), 7,79 - 7,56 (m, 3H), 7,27 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 7,5, 5,0 Hz, 1H), 5,24 (quint., J = 7,2 Hz, 1H), 4,42 - 4,29 (m, 1H), 2,74 - 2,64 (m, 1H), 2,41 (s a, 1H), 2,32 - 2,19 (m, 2H), 2,15 (t, J = 9,3 Hz, 4H)	420,2	1,421 (Método C)

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
48		2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(4-cianofenil)pirimidin-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxil)nicotinamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,36 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 4,9, 2,0 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 7,3, 2,0 Hz, 1H), 7,98 - 7,83 (m, 2H), 7,65 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 7,60 - 7,52 (m, 1H), 7,46 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,34 (td, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 7,5, 5,0 Hz, 1H), 5,23 (quint., J = 7,1 Hz, 1H), 4,41 - 4,28 (m, 1H), 2,68 (s a, 1H), 2,49 - 2,45 (m, 1H), 2,45 - 2,31 (m, 2H), 2,30 - 2,17 (m, 2H), 2,13 (m, 2H).	427,2	1,72 (Método B)
49		2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(3-fluorofenil)pirimidin-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxil)nicotinamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,36 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 4,9, 2,2 Hz, 1H), 8,21 - 8,10 (m, 3H), 7,65 (d, J = 19,8 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,19 - 7,07 (m, 2H), 5,28 - 5,18 (m, 1H), 4,37 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,05 - 2,89 (m, 7H), 2,73 - 2,63 (m, 1H), 2,42 (s a, 2H), 2,31 - 2,18 (m, 2H), 2,13 (m, 2H).	420,2	1,463 (Método C)

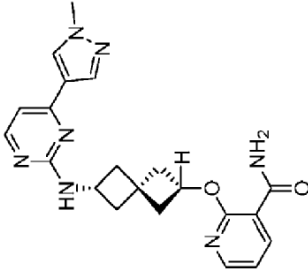
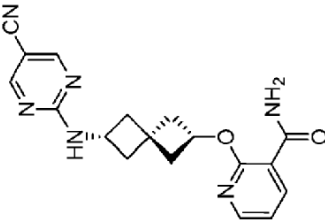
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
50		2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(dimethylcarbamoyl)phenyl)pyrimidin-2-yl)amino)espiro[3.3]heptan-2-yl)oxo)nicotinamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,25 (s a, 1H), 8,69 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 8,46 - 8,35 (m, 2H), 8,27 (dd, J = 4,9, 2,0 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 7,5, 2,1 Hz, 1H), 7,72 - 7,60 (m, 2H), 7,58 - 7,48 (m, 2H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,15 - 7,07 (m, 1H), 5,24 (quint., J = 7,2 Hz, 1H), 4,44 - 4,28 (m, 1H), 2,75 - 2,64 (m, 1H), 2,49 - 2,43 (m, 1H), 2,40 (s a, 1H), 2,32 - 2,18 (m, 3H), 2,19 - 2,07 (m, 2H)	473.3	1,143 (Método C)
51		2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)espiro[3.3]heptan-2-yl)oxo)nicotinamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,50 (s, 1H), 8,45 - 8,36 (m, 2H), 8,27 (dd, J = 4,9, 2,0 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 7,3, 2,0 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 15,7 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 5,23 (quint., J = 7,1 Hz, 1H), 4,36 (s a, 1H), 2,68 (s a, 1H), 2,41 (s a, 1H), 2,39-2,33 (m, 2H), 2,31 - 2,17 (m, 2H), 2,14 (s a, 2H)	403.2	0,965 (Método C)

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
52		2-(((2S,4S,6S)-6-((4-(3-ciano-fenil)pirimidin-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,36 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 4,9, 2,0 Hz, 1H), 8,20 - 8,07 (m, 3H), 7,70 - 7,61 (m, 2H), 7,60 - 7,49 (m, 2H), 7,46 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 7,5, 4,8 Hz, 1H), 5,23 (quint., J = 7,0 Hz, 1H), 4,41 - 4,29 (m, 1H), 3,05 - 2,90 (m, 6H), 2,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 2,40 (s a, 1H), 2,39-2,30 (m, 2H), 2,31 - 2,18 (m, 2H), 2,14 (s a, 2H)	427,3	1,38 (Método C)
53		2-(((2S,4S,6S)-6-((4-(3-(dimetilcarbamoyl)fenil)pirimidin-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,31 - 8,24 (m, 2H), 8,17 (dd, J = 7,3, 2,0 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,65 (d, J = 16,9 Hz, 2H), 7,19 - 7,06 (m, 2H), 6,79 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,22 (quint., J = 7,2 Hz, 1H), 4,37 - 4,25 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,68 (s a, 1H), 2,49 - 2,42 (m, 2H), 2,35 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,29 - 2,15 (m, 2H), 2,13 - 2,02 (m, 2H)	473,3	1,153 (Método C)

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
54		2-((2S,4s,6S)-6-((4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,26 (dd, J = 4,9, 2,0 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 7,5, 2,1 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,71 - 7,56 (m, 2H), 7,11 (dd, J = 7,5, 4,8 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,08 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 5,21 (quint., J = 7,1 Hz, 1H), 4,99 - 4,78 (m, 1H), 4,26 - 4,12 (m, 1H), 3,71 (dd, J = 13,0, 7,1 Hz, 2H), 2,71 - 2,58 (m, 1H), 2,48 - 2,39 (m, 2H), 2,36 - 2,27 (m, 2H), 2,19 (ddd, J = 19,6, 11,9, 7,5 Hz, 2H), 2,09 - 1,98 (m, 3H), 1,96 - 1,78 (m, 2H), 1,65 (d, J = 2,9 Hz, 2H)	406,2	1,297 (Método B)
55		2-((6-((5-cianopirimidin-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,69 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 4,9, 2,0 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,11 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 5,22 (quint., J = 7,1 Hz, 1H), 4,37 - 4,28 (m, 1H), 3,18 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,65 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 2,47 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 2,39 - 2,34 (m, 1H), 2,29 - 2,08 (m, 4H)	351,2	1,311 (Método B)

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
58		2-(((2S,4s,6S)-6-((5-(2-ciano-fenil)pirimidin-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,70 (s, 2H), 8,28 (dd, J = 4,9, 2,2 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 7,5, 2,1 Hz, 1H), 8,14 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,81 - 7,71 (m, 2H), 7,69 (s a, 1H), 7,66 - 7,55 (m, 2H), 7,11 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 5,24 (quint., J = 7,1 Hz, 1H), 4,40 - 4,29 (m, 1H), 2,68 - 2,63 (m, 1H), 2,49 - 2,43 (m, 2H), 2,41 - 2,35 (m, 1H), 2,30 - 2,17 (m, 2H), 2,15 - 2,07 (m, 2H)	427,2	1,644 (Método B)
60		2-(((2S,4s,6S)-6-((2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,27 (dd, J = 4,9, 2,0 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 7,3, 2,0 Hz, 1H), 7,82 - 7,63 (m, 2H), 7,59 (s a, 1H), 7,26 (s a, 1H), 7,11 (dd, J = 7,5, 4,8 Hz, 1H), 5,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,22 (quint., J = 7,2 Hz, 1H), 4,22 - 4,10 (m, 1H), 4,00 (t, J = 12,2 Hz, 2H), 3,71 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 2,68 - 2,62 (m, 1H), 2,48 - 2,44 (m, 1H), 2,42 - 2,35 (m, 1H), 2,30 - 2,18 (m, 2H), 2,12 - 1,96 (m, 4H), 1,66 (s a, 2H)	445,2	1,624 (Método B)

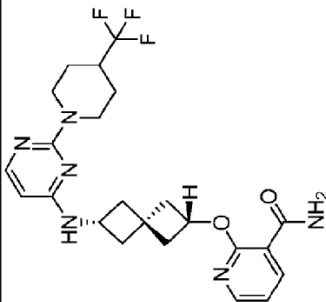
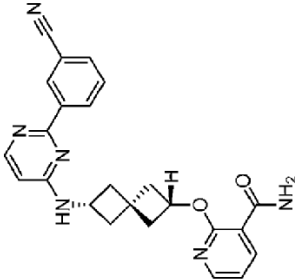
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
61		2-(((2S,4S,6S)-6-((2-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)amino)spiro[3.3]heptan-2-yl)oxy)nicotinamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,26 (dd, J = 4,9, 2,0 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 7,5, 2,1 Hz, 1H), 7,74 (s a, 1H), 7,68 (s a, 1H), 7,60 (s a, 1H), 7,26 (s a, 1H), 7,11 (dd, J = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,26 (quint., J = 7,2 Hz, 1H), 4,22 - 4,10 (m, 1H), 3,84 - 3,77 (m, 4H), 2,68 - 2,64 (m, 1H), 2,47 (s a, 1H), 2,38 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,25 - 2,19 (m, 2H), 2,04 - 1,99 (m, 2H), 1,97 - 1,89 (m, 4H)	445,2	1,653 (Método B)
62		2-(((2S,4S,6S)-6-((2-(3,3-difluoropiperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)amino)spiro[3.3]heptan-2-yl)oxy)nicotinamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,26 (dd, J = 4,9, 2,0 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,72 (s a, 1H), 7,67 (s a, 1H), 7,60 (s a, 1H), 7,26 (s a, 1H), 7,11 (dd, J = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 5,77 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,26 (quint., J = 7,2 Hz, 1H), 4,31-4,12 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,63 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,67 - 2,62 (m, 1H), 2,48 - 2,35 (m, 5H), 2,28 - 2,18 (m, 2H), 2,06 - 1,98 (m, 2H)	431,2	1,518 (Método B)

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
63		2-((2S,4s,6S)-6-((2-(4-fluoropiperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)amino)espiro[3.3]heptan-2-yl)ox)nicotinamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,26 (dd, J = 4,89, 1,96 Hz, 1 H), 8,17 (dd, J = 7,46, 2,08 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 11,74 Hz, 1 H), 7,61 (s a, 1 H), 7,25 (s a, 1 H), 7,11 (dd, J = 7,58, 4,89 Hz, 1 H), 5,72 (d, J = 5,62 Hz, 1 H), 5,21 (quint., J = 7,03 Hz, 1 H), 4,89 - 4,81 (m, 1 H), 3,94 - 3,83 (m, 2 H), 3,57 (d, J = 7,83 Hz, 2 H), 2,71 - 2,61 (m, 1 H), 2,43 - 2,32 (m, 1 H), 2,28 - 2,15 (m, 2 H), 2,06 - 1,98 (m, 4 H), 1,95 - 1,79 (m, 2 H), 1,72 - 1,60 (m, 2 H),	427,3	1,552 (Método B)
64		2-((2S,4s,6S)-6-((2-(3-fluoropiperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)amino)espiro[3.3]heptan-2-yl)ox)nicotinamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,24 - 8,31 (m, 1H), 8,13 - 8,20 (m, 1H), 7,77 - 7,65 (m, 2H), 7,61 (s a, 1H), 7,35 (s a, 1H), 7,30 - 7,04 (m, 1H), 5,73 - 5,66 (m, 1H), 5,24 (quint., J = 7,2 Hz, 1H), 4,77 - 4,59 (m, 1H), 4,01 - 3,86 (m, 2H), 3,85 - 3,65 (m, 2H), 2,73 - 2,60 (m, 1H), 2,48 - 2,30 (m, 2H), 2,29 - 2,13 (m, 2H), 2,09 - 1,61 (m, 5H), 1,53 - 1,39 (m, 2H).	427,3	1,557 (Método B)

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H)) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
65		2-(((2S,4S,6S)-6-((2-(4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)amino)espiro[3.3]heptan-2-yl)oxi)nicotinamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,26 (dd, J = 4,89, 1,96 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 7,46, 2,08 Hz, 1H), 7,78 - 7,57 (m, 2H), 7,61 (s a, 1H), 7,30 (s a, 1H), 7,27 - 7,07 (m, 1H), 5,71 (d, J = 5,62 Hz, 1H), 5,21 (quint., J = 7,03 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 12,72 Hz, 1H), 3,70 - 3,55 (m, 4H), 2,77 (t, J = 12,10 Hz, 1H), 2,70 - 2,60 (m, 1H), 2,49 - 2,32 (m, 3H), 2,21 (ddd, J = 19,01, 11,55, 7,09 Hz, 2H), 2,06 - 1,96 (m, 2H), 1,82 (d, J = 11,49 Hz, 2H), 1,38 - 1,21 (m, 2H)	477,3	1,433 (Método C)
66		2-(((2S,4S,6S)-6-((2-(4-(cianofenil)pyrimidin-2-yl)amino)espiro[3.3]heptan-2-yl)oxi)nicotinamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,61 (t, J = 1,51 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 5,02, 2,01 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 7,53, 2,01 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 7,90 - 7,82 (m, 1H), 7,73 (d, J = 8,03 Hz, 2H), 7,66 - 7,57 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 7,28, 4,77 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 6,02 Hz, 1H), 5,23 (quint., J = 7,03 Hz, 1H), 4,57 - 4,44 (m, 1H), 2,78 - 2,70 (m, 1H), 2,65 - 2,58 (m, 1H), 2,38 - 2,21 (m, 2H), 2,16 - 2,05 (m, 4H)	427,2	1,206 (Método C)

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LCMS (M+H) +)	Tiempo de retención de HPLC (min)
67		2-(((2S,4S,6S)-6-((2-(3-(dimethylcarbamoyl)phenyl)pyrimidin-4-yl)amino)espiro[3.3]heptan-2-yl)ox)nicotinamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,36 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 8,31 - 8,26 (m, 2H), 8,17 (dd, J = 7,46, 2,08 Hz, 1H), 7,76 (s a, 1H), 7,70 - 7,60 (m, 2H), 7,58 - 7,48 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 7,58, 4,89 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 5,87 Hz, 1H), 5,24 (quint., J = 7,03 Hz, 1H), 4,45 (s a, 1H), 3,06 - 2,92 (m, 6H), 2,76 - 2,66 (m, 1H), 2,63 - 2,56 (m, 1H), 2,38 - 2,21 (m, 2H), 2,16 - 2,04 (m, 4H)	473,3	1,439 (Método B)
68		2-(((2S,4S,6S)-6-((2-(3-(difluoroacetimidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)amino)espiro[3.3]heptan-2-yl)ox)nicotinamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,26 (d, J = 4,89 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 7,34 Hz, 1H), 7,48 - 7,82 (m, 3H), 7,14 - 7,08 (m, 2H), 5,88 (d, J = 5,87 Hz, 1H), 5,22 (quint., J = 7,03 Hz, 1H), 4,32 (t, J = 12,72 Hz, 5H), 2,72 - 2,60 (m, 1H), 2,48 - 2,33 (m, 1H), 2,26 - 2,15 (m, 2H), 2,05-1,97 (m, 4H)	417,2	1,503 (Método B)

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LCMS (M+H)) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
69		2-((2S,4r,6S)-6-((2-((S)-3-fluoropirrolidin-1-yl)pirimidin-4-yl)amino)espiro[3.3]heptan-2-yl)oxi)nicotinamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 8.31-8.24 (m, 1H), 8.20-8.12 (m, 1H), 7.75-7.56 (m, 3H), 7.24-7.02 (m, 2H), 5.74-5.69 (m, 1H), 5.45 - 5.29 (m, 1H), 5.24 (quint., J = 7.03 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 12.72 Hz, 1H), 3.80 - 3.60 (m, 4 H), 2.77 (t, J = 12.10 Hz, 1 H), 2.72 - 2.60 (m, 1 H), 2.47 - 2.32 (m, 2 H), 2.31 - 2.11 (m, 4 H), 2.08 - 1.96 (m, 2 H)	431,2	1,346 (Método B)
70		2-((2S,4s,6S)-6-((2-((3-fluorofenil)pirimidin-4-yl)amino)espiro[3.3]heptan-2-yl)oxi)nicotinamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 8.76 - 8.61 (m, 1H), 8.32 - 7.94 (m, 5H), 7.76 - 7.56 (m, 3H), 7.51 - 7.40 (m, 1H), 7.18 - 7.06 (m, 1H), 6.60 - 6.52 (m, 1H), 5.21 (quint., J = 7.03 Hz, 1H), 4.62 - 4.46 (m, 1H), 2.72 - 2.60 (m, 1H), 2.48 - 2.33 (m, 1H), 2.26-2.15 (m, 2H), 2.05-1.97 (m, 4H)	420,2	1,814 (Método B)

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Bristol-Myers Squibb Company

5 <120> INHIBIDORES DE AMINOHETEROCICLO DE CINCO MIEMBROS Y AMINOHETEROCÍCLICOS BICÍCLICOS DE 5,6 O 6,6 MIEMBROS DE ROCK PARA EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

<130> 12942-WO-PCT

10 <150> 62/531590
<151> 12/07/2017

<160> 1

15 <170> PatentIn versión 3.5

<210> 1
<211> 11
<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido

25 <220>
<221> MISC_FEATURE
<223> FITC-AHA en el extremo N unido a A1 - A11
<220>

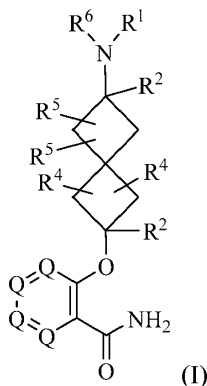
30 <221> MISC_FEATURE
<223> OH en el extremo C unido a A1 - A11

<400> 1

35 Ala Lys Arg Arg Arg Leu Ser Ser Leu Arg Ala
1 5 10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



o un estereoisómero, un tautómero, una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

Q, en cada caso, se selecciona independientemente de CR³ y N; siempre que Q no sea CR³ y que no más de dos variables Q sean N;

R¹ es un heterociclo de 4-15 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR⁸, O y S(O)_p, en donde dicho heterociclo está sustituido con 1-6 R⁷;

R², en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi C₁₋₄, -OH, CN, -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄) y -CON(alquilo C₁₋₄)₂;

R³, en cada caso, se selecciona independientemente de H, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -CH₂OH, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -CO₂H, -CH₂CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CH₂NH₂, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, -OCH₂CO₂H, -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHSO₂(alquilo C₁₋₄), -SO₂NH₂, -C(=NH)NH₂, carbociclo y heterociclo, en donde dichos alquilo, alcoxi, alquiltio, haloalquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

R⁴ y R⁵, en cada caso, se seleccionan independientemente de H, OH, -Oalquilo C₁₋₃ sustituido con 0-4 R^d, alquilo C₁₋₃ sustituido con 0-4 R^d;

R⁶ se selecciona entre H y alquilo C₁₋₄;

R⁷, en cada caso, se selecciona independientemente de H, =O, NO₂, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CN, OH, CF₃, -(CH₂)_n-CO₂H, -(CH₂)_n-CO₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_n-NR⁸R⁸, -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCOCF₃, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₃O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂OH, -NHCO₂(CH₂)₂NH₂, -NHCO₂(CH₂)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHCO₂CH₂CO₂H, -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHC(O)NR⁸R⁸, -NHSO₂(alquilo C₁₋₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₄), -SO₂N(alquilo C₁₋₄)₂, -SO₂NH(CH₂)₂OH, -SO₂NH(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_n-CONR⁸R⁸, -O(CH₂)_n-carbociclo, -O(CH₂)_n-heterociclo, -NHCO-carbociclo, -NHCO-heterociclo, -(CH₂)_n-carbociclo y -(CH₂)_n-heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR⁸, O y S(O)_p, en donde dichos alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

R⁸, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, alquilenilo C₂₋₄, alquiniilo C₂₋₄, -(CH₂)_n-C(O)alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-C(O)carbociclo, -(CH₂)_n-C(O)heterociclo, -(CH₂)_n-C(O)NR^aR^a, -(CH₂)_n-C(O)O-alquilo, -(CH₂)_n-C(O)O-carbociclo, -(CH₂)_n-C(O)O-heterociclo, -(CH₂)_n-SO₂alquilo, -(CH₂)_n-SO₂carbociclo, -(CH₂)_n-SO₂heterociclo, -(CH₂)_n-SO₂NR^aR^a, -(CH₂)_n-carbociclo y -(CH₂)_n-heterociclo, en donde dichos alquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

como alternativa, R⁸ y R⁸ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-4 R⁹;

R⁹, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, OH, NO₂, CHF₂, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CH₂OH, CO(alquilo C₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_nNR^aR^a, -(CH₂)_nCONR^aR^a, -O(CH₂)_ncarbociclo, -O(CH₂)_nheterociclo, -O(CH₂)_nNR^aR^a, -(CR¹⁰R¹⁰)_n-heterociclo de 4-10 miembros, en donde dichos alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b;

R¹⁰ se selecciona entre H y alquilo C₁₋₄;

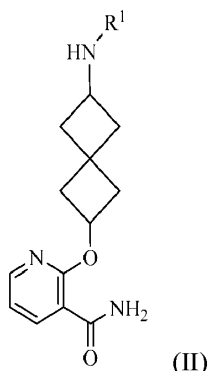
R^a, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_nOH, CO(alquilo C₁₋₄), COCF₃, CO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CONH-alquilen C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), alquilen C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), R^c, CO₂R^c y CONHR^c; como alternativa, R^a y R^a se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos alquilo, alquilen y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b;

R^b, en cada caso, se selecciona independientemente de =O, OH, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, OCF₃, NH₂, NO₂, N(alquilo C₁₋₄)₂, CO(alquilo C₁₋₄), CO(haloalquilo C₁₋₄), CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH-alquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -CONH-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -alquilen C₁₋₄-O-P(O)(OH)₂, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -R^c, COR^c, CO₂R^c y CONHR^c;

R^c, en cada caso, se selecciona independientemente de -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-fenilo y -(CH₂)_n-

heterociclo de 5 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p; en donde cada resto del anillo está sustituido con 0-2 R^d; R^d, en cada caso, se selecciona independientemente de =O, halógeno, -OH, alquilo C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₄ y -NHCO(alquilo C₁₋₄) y heterociclo que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p; n, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3 y 4; y p, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1 y 2.

2. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula (II):



o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde

R¹ es un heterociclo de 4-10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR⁸, O y S(O)_p, en donde dicho heterociclo está sustituido con 1-5 R⁷;

R⁷, en cada caso, se selecciona independientemente de H, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CN, OH, CF₃, -(CH₂)_n-CO₂H, -(CH₂)_n-CO₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_n-NR⁸R⁸, -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCOCF₃, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₃O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂OH, -NHCO₂(CH₂)₂NH₂, -NHCO₂(CH₂)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHCO₂CH₂CO₂H, -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHC(O)NR⁸R⁸, -NHSO₂(alquilo C₁₋₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₄), -SO₂N(alquilo C₁₋₄)₂, -SO₂NH(CH₂)₂OH, -SO₂NH(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_n-CONR⁸R⁸, -O(CH₂)_n-carbociclo, -O(CH₂)_n-heterociclo, -NHCO-carbociclo, -NHCO-heterociclo, -(CH₂)_n-carbociclo y -(CH₂)_n-heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR⁸, O y S(O)_p, en donde dichos alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

R⁸, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-carbociclo y -(CH₂)_n-heterociclo, en donde dichos alquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹; como alternativa, R⁸ y R⁸ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-4 R⁹;

R⁹, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, CN, OH, NO₂, CHF₂, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CH₂OH, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_nNR^aR^a, -(CH₂)_nCONR^aR^a, -O(CH₂)_nheterociclo, -O(CH₂)₍₂₋₄₎NR^aR^a, -(CH₂)_n-heterociclo de 4-10 miembros, en donde dichos alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b;

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_nOH, CO(alquilo C₁₋₄), COCF₃, CO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CONH-alquilen C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), alquilen C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), R^c, CO₂R^c y CONHR^c; como alternativa, R^a y R^a se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos alquilo, alquilen y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b;

R^b, en cada caso, se selecciona independientemente de =O, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, OCF₃, NH₂, NO₂, N(alquilo C₁₋₄)₂, CO(alquilo C₁₋₄), CO(haloalquilo C₁₋₄), CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH-alquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -CONH-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -alquilen C₁₋₄-O-P(O)(OH)₂, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -R^c, COR^c, CO₂R^c y CONHR^c;

R^c, en cada caso, se selecciona independientemente de -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-fenilo y -(CH₂)_n-heterociclo de 5 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p; en donde cada resto del anillo está sustituido con 0-2 R^d;

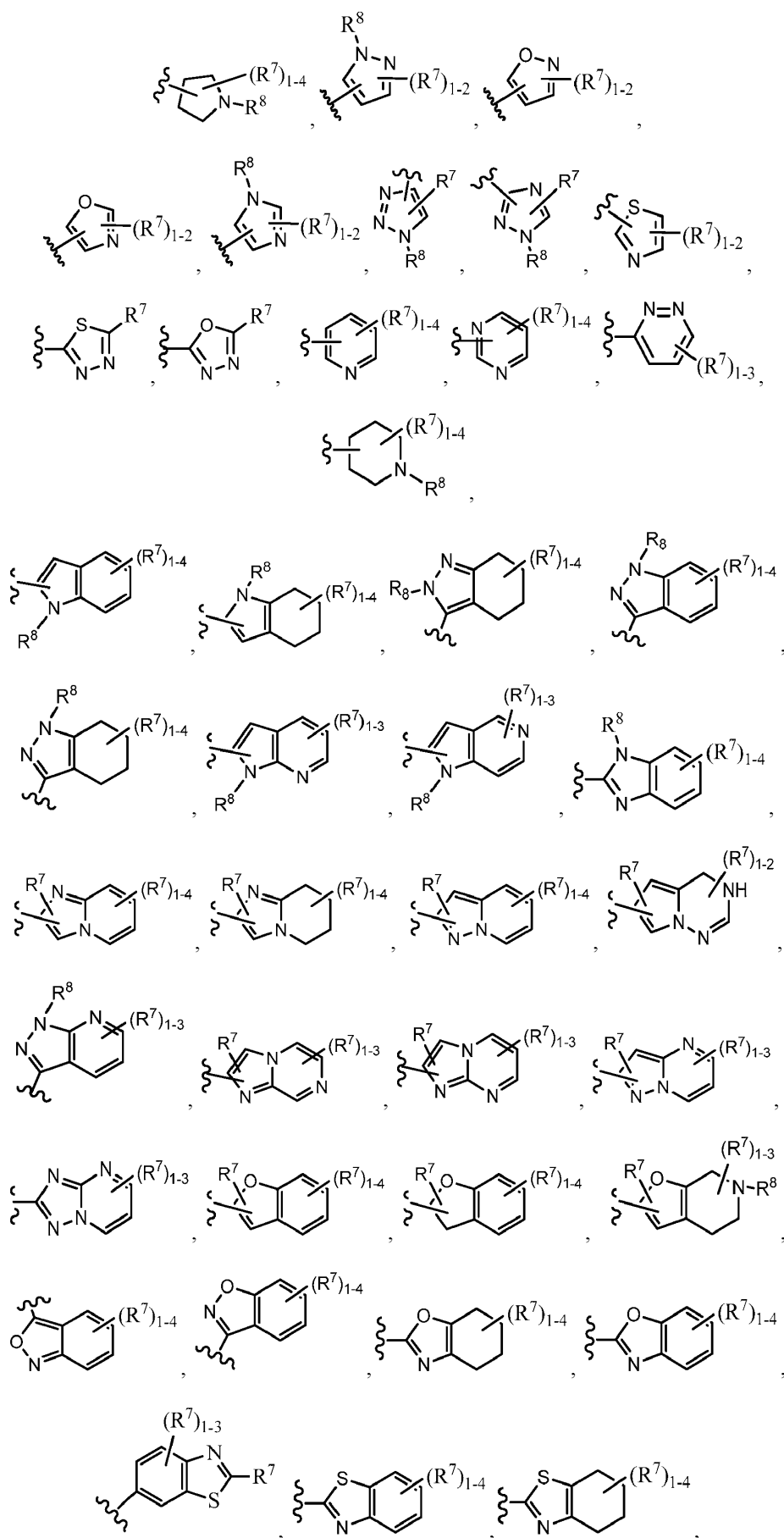
R^d, en cada caso, se selecciona independientemente de =O, halógeno, -OH, alquilo C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₄ y -NHCO(alquilo C₁₋₄) y heterociclo que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p;

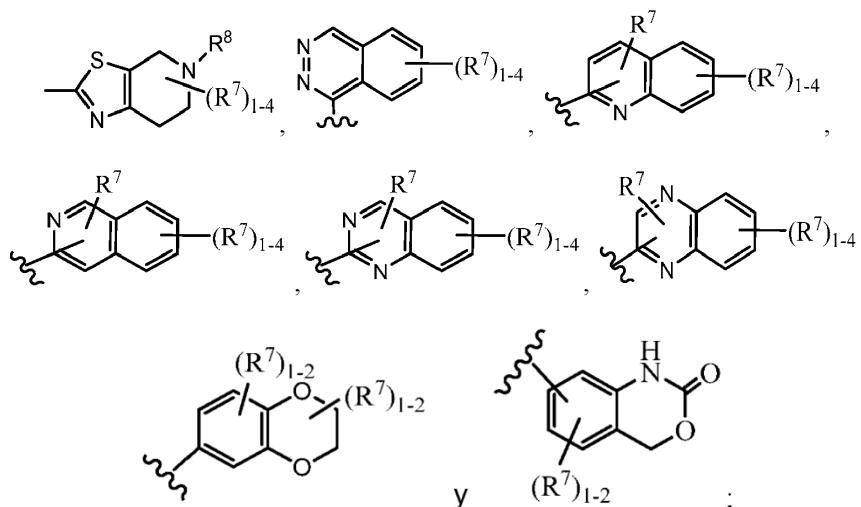
n, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3 y 4;

p, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1 y 2.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde

R¹ se selecciona de





R^7 , en cada caso, se selecciona independientemente de H, =O, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CN, OH, CF_3 , $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2$ (alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-NHCO$ (alquilo C_{1-4}), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2$ (alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_2O$ (alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_3O$ (alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N$ (alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2$ (alquilo C_{1-4}), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHCO_2$ (alquilo C_{1-4}), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$ (alquilo C_{1-4}), $-SO_2N$ (alquilo C_{1-4}), $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O$ (alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n$ -carbociclo, $-O(CH_2)_n$ -heterociclo, $-NHCO$ -carbociclo, $-NHCO$ -heterociclo, $-(CH_2)_n$ -carbociclo y $-(CH_2)_n$ -heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8 , O y $S(O)_p$, en donde dichos alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^9 ;

R^8 , en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_n$ -carbociclo y $-(CH_2)_n$ -heterociclo, en donde dichos alquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^9 ; como alternativa, R^8 y R^8 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-4 R^9 ;

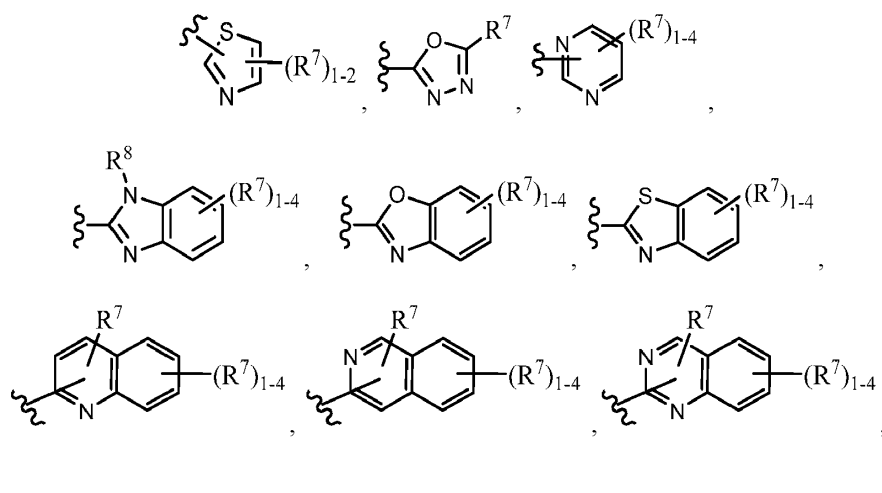
R^9 , en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, OH, NO_2 , CHF_2 , CF_3 , alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CH_2OH , CO_2H , CO_2 (alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nCONR^aR^a$, $-O(CH_2)_n$ -heterociclo, $-O(CH_2)_{(2-4)}NH_2$, $-(CH_2)_n$ -heterociclo de 4-10 miembros, en donde dichos alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b ;

R^a , en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-4} ; y

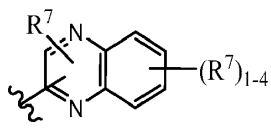
R^b , en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno y alquilo C_{1-4} .

4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde

R^1 se selecciona de



y



R^7 , en cada caso, se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $-NR^8R^8$, un carbociclo y un heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^8 , O y $S(O)_p$, en donde dichos alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^9 ;

R^8 , en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4} y $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} ;

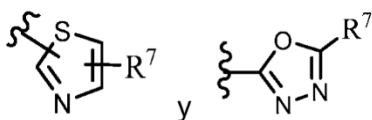
como alternativa, R^8 y R^8 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-4 R^9 ;

R^9 , en cada caso, se selecciona independientemente de F, Cl, Br, OH, CHF_2 , CF_3 , alquilo C_{1-4} , $OCHF_2$, OCF_3 , CHF_2 , OCH_2F , CH_2OH , CO_2H , CO_2 (alquilo C_{1-4}) y $CONR^aR^a$; y

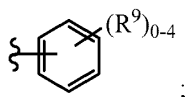
R^a , en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-4} .

5. El compuesto de la reivindicación 4, en donde

R^1 se selecciona de



R^7 es

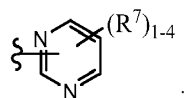


y

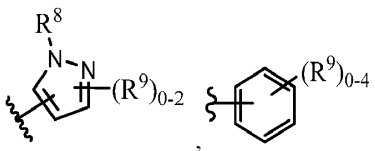
R^9 , en cada caso, se selecciona independientemente de F, Cl, Br, OH, CHF_2 , CF_3 , alquilo C_{1-4} , $OCHF_2$, OCF_3 , CHF_2 , OCH_2F y CH_2OH .

6. El compuesto de la reivindicación 4, en donde

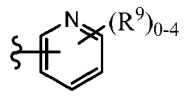
R^1 es



R^7 se selecciona de H, CN, $-NR^8R^8$,

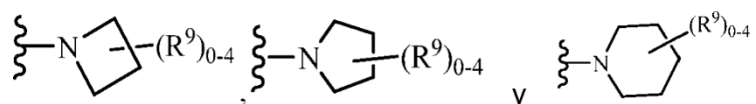


y



R^8 , en cada caso, se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , en donde dichos alquilo y cicloalquilo están sustituidos con 0-4 R^9 ;

R^8 y R^8 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar

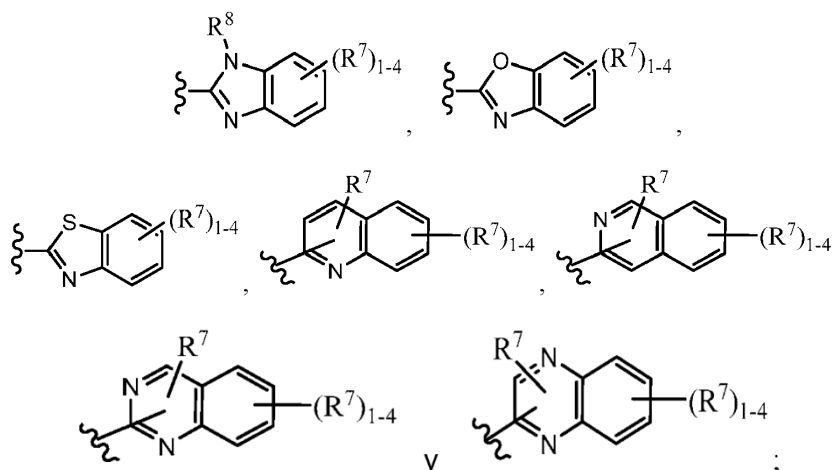


y

R⁹, en cada caso, se selecciona independientemente de F, Cl, Br, CN, OH, CHF₂, CF₃, alquilo C₁₋₄, OCHF₂, OCF₃, CHF₂, OCH₂F, CH₂OH y C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂.

7. El compuesto de la reivindicación 4, en donde

R¹ se selecciona de



R⁷, en cada caso, se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, un heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR⁸, O y S(O)_p, en donde dichos alquilo, alcoxi y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

R⁸ se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₄; y

R⁹, en cada caso, se selecciona independientemente de F, Cl y Br.

8. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo para su uso en terapia.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de:

2-(((2S,4s,6S)-6-((6-bromo-5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 2-(((2S,4s,6S)-6-((6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 2-(((2S,4s,6S)-6-((6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 2-(((2S,4s,6S)-6-((4-clorobenzo[d]tiazol-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 2-(((2S,4s,6S)-6-((4,6-diclorobenzo[d]tiazol-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 2-(((2S,4s,6S)-6-((4-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 2-(((2S,4s,6S)-6-((6-cloro-4-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(4-metoxifenil)tiazol-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(2-clorofenil)tiazol-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(2-fluorofenil)tiazol-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 2-(((2S,4s,6S)-6-((4-feniltiazol-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 2-(((2S,4s,6S)-6-((4-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 2-(((2S,4s,6S)-6-((5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 2-(((2S,4s,6S)-6-((5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 2-(((2S,4s,6S)-6-((5-(3,4-difluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 2-(((2S,4s,6S)-6-((5-(2,3,4-trifluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;

2-(((2S,4s,6S)-6-((5-(2,4-difluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida; 2-
 (((2S,4s,6S)-6-((6-fluoroquinoxalin-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 2-(((2S,4s,6S)-6-((7-fluoroquinoxalin-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 2-(((2S,4s,6S)-6-((6-metoxiquinazolin-4-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 5 2-(((2S,4s,6S)-6-((7-cloroquinazolin-4-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 2-(((2S,4s,6S)-6-((7-metoxiquinazolin-4-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 2-(((2S,4s,6S)-6-((6-fluoroquinazolin-4-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 2-(((2S,4s,6S)-6-((7-cloro-4-metoxiisquinolin-1-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 2-(((2S,4s,6S)-6-((quinazolin-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 10 2-(((2S,4s,6S)-6-((6-fluoroquinazolin-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 2-(((2S,4s,6S)-6-((7-fluoroquinazolin-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 2-(((2S,4s,6S)-6-((6-metilisoquinolin-1-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 2-(((2S,4s,6S)-6-((3,6-dimetoxiisquinolin-1-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 2-(((2S,4s,6S)-6-((6-metoxiisquinolin-1-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 15 2-(((2S,4s,6S)-6-((5-(4-cianofenil)pirimidin-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 2-(((2S,4s,6S)-6-((6-bromoquinazolin-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 20 2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)pirimidin-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(4-fluoropiperidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(3-fluoropiperidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 2-(((2S,4r,6S)-6-((4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 25 2-(((2S,4s,6S)-6-((4-((4,4-difluorociclohexil)amino)pirimidin-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 2-(((2S,4s,6S)-6-((4-((3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino)pirimidin-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(piridin-4-il)pirimidin-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(4-fluorofenil)pirimidin-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(3-cianofenil)pirimidin-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 30 2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(3-fluorofenil)pirimidin-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(4-(dimetilcarbamoil)fenil)pirimidin-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(piridin-3-il)pirimidin-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(3-cianofenil)pirimidin-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(3-(dimetilcarbamoil)fenil)pirimidin-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 35 2-(((2S,4s,6S)-6-((4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 2-(((6-((5-cianopirimidin-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 2-(((2S,4s,6S)-6-((5-(2-cianofenil)pirimidin-2-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 2-(((2S,4s,6S)-6-((2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida
 2-(((2S,4s,6S)-6-((2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 40 2-(((2S,4s,6S)-6-((2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 2-(((2S,4s,6S)-6-((2-(4-fluoropiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 2-(((2S,4s,6S)-6-((2-(3-fluoropiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 2-(((2S,4s,6S)-6-((2-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 2-(((2S,4s,6S)-6-((2-(3-cianofenil)pirimidin-4-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 45 2-(((2S,4s,6S)-6-((2-(3-(dimetilcarbamoil)fenil)pirimidin-4-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 2-(((2S,4s,6S)-6-((2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)pirimidin-4-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida;
 2-(((2S,4r,6S)-6-((2-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida; y
 2-(((2S,4s,6S)-6-((2-(3-fluorofenil)pirimidin-4-il)amino)espiro[3.3]heptan-2-il)oxi)nicotinamida o un estereoisómero,
 un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos.

50 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos asociados con la actividad anómala de la Rho cinasa, en donde dicho trastorno se selecciona del grupo que consiste en un trastorno cardiovascular, un trastorno relacionado con el músculo liso, una enfermedad fibrótica, una enfermedad inflamatoria, trastornos neuropáticos, trastornos oncológicos y un trastorno autoinmunitario.

60 12. El compuesto, estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicho trastorno cardiovascular se selecciona del grupo que consiste en angina, aterosclerosis, ictus, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, vasculopatía periférica, estenosis, vasoespasmo, hipertensión e hipertensión pulmonar.