

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 929 369**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4155	(2006.01)	A61K 31/4439	(2006.01)	C07D 491/20	(2006.01)
A61K 31/407	(2006.01)	A61K 31/496	(2006.01)		
A61K 31/41	(2006.01)	A61K 31/497	(2006.01)		
A61K 31/4184	(2006.01)	A61K 31/501	(2006.01)		
A61K 31/421	(2006.01)	A61K 31/506	(2006.01)		
A61K 31/422	(2006.01)	A61K 31/5377	(2006.01)		
A61K 31/423	(2006.01)	A61K 31/541	(2006.01)		
A61K 31/4245	(2006.01)	C07D 471/10	(2006.01)		
A61K 31/433	(2006.01)	C07D 487/10	(2006.01)		
A61K 31/437	(2006.01)	C07D 491/107	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.06.2018** **PCT/EP2018/065558**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.12.2018** **WO18229079**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.06.2018** **E 18732703 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2022** **EP 3638227**

54 Título: **Indolinas espirocíclicas como moduladores de IL-17**

30 Prioridad:

14.06.2017 GB 201709456

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.11.2022

73 Titular/es:

UCB BIOPHARMA SRL (100.0%)
Allée de la Recherche 60
1070 Brussels, BE

72 Inventor/es:

BRACE, GARETH NEIL;
CHAPPELL, ROSE ELIZABETH;
DEBOVES, HERV JEAN CLAUDE;
FOLEY, ANNE MARIE;
FOULKES, GREGORY;
JONES, ELIZABETH PEARL;
LECOMTE, FABIEN CLAUDE;
QUINCEY, JOANNA RACHEL;
SCHULZE, MONIKA-SARAH ELISABETH
DOROTHEA;
SELBY, MATTHEW DUNCAN;
SMALLEY, ADAM PETER;
TAYLOR, RICHARD DAVID;
TOWNSEND, ROBERT JAMES y
ZHU, ZHAONING

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 929 369 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

Indolinas espirocíclicas como moduladores de IL-17

La presente invención se refiere a compuestos heterocíclicos y a su uso en terapia. Más particularmente, esta invención se refiere a los derivados de oxoindolinas espirocíclicas farmacológicamente activos y a los análogos de los mismos. Estos compuestos actúan como moduladores de la actividad de la IL-17 y, en consecuencia, son beneficiosos como agentes farmacéuticos para el tratamiento y/o la prevención de estados patológicos, que incluyen trastornos inflamatorios y autoinmunitarios adversos.

La IL-17A (originalmente denominada CTLA-8 y también conocida como IL-17) es una citocina proinflamatoria y el miembro fundador de la familia de las IL-17 (Rouvier et al., *J. Immunol.*, 1993, 150, 5445-5456). Posteriormente, se identificaron otros cinco miembros de la familia (IL-17B a IL-17F), incluido el más estrechamente relacionado, la IL-17F (ML-1), que comparte aproximadamente un 55 % de homología en la secuencia de aminoácidos con la IL-17A (Moseley et al., *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2003, 14, 155-174). La IL-17A y la IL-17F las expresan el recientemente definido subconjunto de linfocitos T cooperadores relacionados con la autoinmunidad, Th17, que también expresan las citocinas distintivas IL-21 e IL-22 (Korn et al., *Ann. Rev. Immunol.*, 2009, 27, 485-517). La IL-17A y la IL-17F se expresan como homodímeros, pero también se pueden expresar como heterodímeros con las IL-17A/F (Wright et al., *J. Immunol.*, 2008, 181, 2799-2805). La IL-17A y la F transmiten la señal a través de los receptores IL-17R, IL-17RC o un complejo receptor IL-17RA/RC (Gaffen, *Cytokine*, 2008, 43, 402-407). Tanto la IL-17A como la IL-17F se han relacionado con varias enfermedades autoinmunitarias.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención, al ser potentes moduladores de la actividad de la IL-17 humana, son por lo tanto beneficiosos para el tratamiento y/o la prevención de diversas dolencias humanas, que incluyen los trastornos inflamatorios y autoinmunitarios.

Además, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden ser beneficiosos como estándares farmacológicos para el uso en el desarrollo de nuevas pruebas biológicas y en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos. Por tanto, los compuestos de esta invención pueden ser útiles como radioligandos en los ensayos para detectar compuestos farmacológicamente activos.

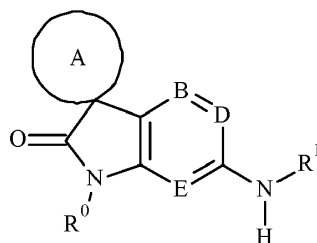
Las solicitudes de patente internacional WO 2013/116682 y WO 2014/066726 se refieren a clases distintas de compuestos químicos que se afirma que modulan la actividad de la IL-17 y que son útiles para el tratamiento de afecciones médicas, incluidas las enfermedades inflamatorias.

En las solicitudes de patente internacional WO 2015/015378, WO 2016/120849 y WO 2016/120850 se describen varias clases de compuestos heterocíclicos que se afirma que inhiben la actividad de ROR γ y/o reducen la cantidad de IL-17 en un sujeto, y que son útiles para el tratamiento de diversos trastornos médicos, incluidos los trastornos inmunitarios o inflamatorios.

En la solicitud de patente internacional WO 2015/004533 se da a conocer una clase de compuestos heterocíclicos que se afirma que inhiben la función de la proteína BET al unirse a bromodominios y que son útiles para el tratamiento de afecciones que incluyen cáncer, enfermedades autoinmunitarias y cardiovasculares.

Sin embargo, nada de la técnica anterior disponible hasta la fecha describe o sugiere la clase estructural precisa de los derivados de oxoindolinas espirocíclicas y análogos de los mismos, tal como se da a conocer en la presente invención.

La presente invención da a conocer un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



(I)

en donde

el anillo A representa cicloalquilo C₃₋₉, heterocicloalquilo C₃₋₇ o heterobicicloalquilo C₄₋₉, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxi, oxo, alcoxi C₁₋₆, alquil(C₁₋₆)tio, alquil(C₁₋₆)sulfinilo, alquil(C₁₋₆)sulfonilo, alquil(C₂₋₆)carbonilo, amino, imino, alquil(C₁₋₆)amino y dialquil(C₁₋₆)amino;

B representa C-R² o N;

D representa C-R³ o N;

E representa C-R⁴ o N;

R⁰ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

5 R¹ representa -COR^a;

R^a representa -CH(R⁵)N(H)C(O)R⁶, -CH(R⁵)N(H)S(O)₂R⁶, -C(=CR^{5a}R^{5b})N(H)C(O)R⁶, -CH(R⁵)R⁷, -CH(R⁵)N(H)R⁷ o -CH(R⁵)C(O)N(H)R⁷;

R² representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquil(C₁₋₆)sulfínilo o alquil(C₁₋₆)sulfonilo;

10 R³ representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquil(C₁₋₆)sulfínilo o alquil(C₁₋₆)sulfonilo;

R⁴ representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquil(C₁₋₆)sulfínilo o alquil(C₁₋₆)sulfonilo;

15 R⁵ representa hidrógeno; o R⁵ representa alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₉, cicloalquil(C₃₋₉)alquilo C₁₋₅, bicicloalquilo C₄₋₉, bicicloalquil(C₄₋₉)alquilo C₁₋₅, espirocicloalquilo C₅₋₉, espirocicloalquil(C₅₋₉)alquilo C₁₋₅, tricicloalquilo C₉₋₁₁, tricicloalquil(C₉₋₁₁)alquilo C₁₋₅, arilo, arilalquilo C₁₋₅, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil(C₃₋₇)alquilo C₁₋₅, heteroarilo o heteroarilalquilo C₁₋₅, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, trifluoroetilo, fenilo, hidroxilo, oxo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquil(C₁₋₆)tio, alquil(C₁₋₆)sulfínilo, alquil(C₁₋₆)sulfonilo, amino, alquil(C₁₋₆)amino, dialquil(C₁₋₆)amino, alquil(C₂₋₆)carbonilamino, alcoxi(C₂₋₆)carbonilamino, alquil(C₁₋₆)sulfonilamino, formilo, alquil(C₂₋₆)carbonilo, carboxi, alcoxi(C₂₋₆)carbonilo, aminocarbonilo, alquil(C₁₋₆)aminocarbonilo, dialquil(C₁₋₆)aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil(C₁₋₆)aminosulfonilo y dialquil(C₁₋₆)aminosulfonilo;

20 R^{5a} representa cicloalquilo C₃₋₇, bicicloalquilo C₄₋₉, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇ o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluoroetilo, fenilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alquil(C₁₋₆)tio, alquil(C₁₋₆)sulfínilo, alquil(C₁₋₆)sulfonilo, alquil(C₂₋₆)carbonilo, amino, alquil(C₁₋₆)amino y dialquil(C₁₋₆)amino; y

25 R^{5b} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆; o

R^{5a} y R^{5b}, cuando se toman junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos, representan cicloalquilo C₃₋₇, bicicloalquilo C₄₋₉ o heterocicloalquilo C₃₋₇, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluoroetilo, fenilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alquil(C₁₋₆)tio, alquil(C₁₋₆)sulfínilo, alquil(C₁₋₆)sulfonilo, alquil(C₂₋₆)carbonilo, amino, alquil(C₁₋₆)amino y dialquil(C₁₋₆)amino;

30 R⁶ representa -NR^{6a}R^{6b} u -OR^{6c}; o R⁶ representa alquilo C₁₋₉, cicloalquilo C₃₋₉, cicloalquil(C₃₋₉)alquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil(C₃₋₇)alquilo C₁₋₆, heteroarilo, heteroarilalquilo C₁₋₆ o espiro[heterocicloalquil(C₃₋₇)]heteroarilo], cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoropropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, fenilo, fluorofenilo, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, oxo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi(C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquil(C₁₋₆)tio, alquil(C₁₋₆)sulfínilo, alquil(C₁₋₆)sulfonilo, amino, aminoalquilo C₁₋₆, alquil(C₁₋₆)amino, dialquil(C₁₋₆)amino, dialquil(C₁₋₆)aminoalquilo C₁₋₆, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, piperazinilo, alquil(C₂₋₆)carbonilamino, alquil(C₂₋₆)carbonilaminoalquilo C₁₋₆, alcoxi(C₂₋₆)carbonilamino, alquil(C₁₋₆)sulfonilamino, formilo, alquil(C₂₋₆)carbonilo, carboxi, alcoxi(C₂₋₆)carbonilo, aminocarbonilo, alquil(C₁₋₆)aminocarbonilo, dialquil(C₁₋₆)aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil(C₁₋₆)aminosulfonilo y dialquil(C₁₋₆)aminosulfonilo;

40 R^{6a} representa hidrógeno; o R^{6a} representa alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil(C₃₋₇)alquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil(C₃₋₇)alquilo C₁₋₆, heteroarilo, heteroarilalquilo C₁₋₆ o espiro[heterocicloalquil(C₃₋₇)]heteroarilo], cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, fenilo, fluorofenilo, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, oxo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquil(C₁₋₆)tio, alquil(C₁₋₆)sulfínilo, alquil(C₁₋₆)sulfonilo, amino, aminoalquilo C₁₋₆, alquil(C₁₋₆)amino, dialquil(C₁₋₆)amino, dialquil(C₁₋₆)aminoalquilo C₁₋₆, piperazinilo, alquil(C₂₋₆)carbonilamino, alquil(C₂₋₆)carbonilaminoalquilo C₁₋₆, alcoxi(C₂₋₆)carbonilamino, alquil(C₁₋₆)sulfonilamino, formilo, alquil(C₂₋₆)carbonilo, carboxi, alcoxi(C₂₋₆)carbonilo, aminocarbonilo, alquil(C₁₋₆)aminocarbonilo, dialquil(C₁₋₆)aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil(C₁₋₆)aminosulfonilo y dialquil(C₁₋₆)aminosulfonilo;

R^{6b} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

- R^{6c} representa alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil(C₃₋₇)alquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil(C₃₋₇)alquilo C₁₋₆, heteroarilo o heteroarilalquilo C₁₋₆, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, fenilo, fluorofenilo, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, oxo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquil(C₁₋₆)tio, alquil(C₁₋₆)sulfonilo, alquil(C₁₋₆)sulfonilo, amino, aminoalquilo C₁₋₆, alquil(C₁₋₆)amino, dialquil(C₁₋₆)amino, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, alquil(C₂₋₆)carbonilamino, alquil(C₂₋₆)carbonilaminoalquilo C₁₋₆, alcoxi(C₂₋₆)carbonilamino, alquil(C₁₋₆)sulfonilamino, formilo, alquil(C₂₋₆)carbonilo, carboxi, alcoxi(C₂₋₆)carbonilo, aminocarbonilo, alquil(C₁₋₆)aminocarbonilo, dialquil(C₁₋₆)aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil(C₁₋₆)aminosulfonilo y dialquil(C₁₋₆)aminosulfonilo; y
- 10 R⁷ representa arilo, heteroarilo o espiro[heterocicloalquil(C₃₋₇)] [heteroarilo], cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, difluorometilo, trifluorometilo, fenilo, fluorofenilo, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, oxo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquil(C₁₋₆)tio, alquil(C₁₋₆)sulfonilo, alquil(C₁₋₆)sulfonilo, amino, aminoalquilo C₁₋₆, alquil(C₁₋₆)amino, dialquil(C₁₋₆)amino, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, alquil(C₂₋₆)carbonilamino, alquil(C₂₋₆)carbonilaminoalquilo C₁₋₆, alcoxi(C₂₋₆)carbonilamino, alquil(C₁₋₆)sulfonilamino, formilo, alquil(C₂₋₆)carbonilo, carboxi, alcoxi(C₂₋₆)carbonilo, aminocarbonilo, alquil(C₁₋₆)aminocarbonilo, dialquil(C₁₋₆)aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil(C₁₋₆)aminosulfonilo y dialquil(C₁₋₆)aminosulfonilo.

La presente invención también da a conocer un compuesto de fórmula (I) como se describe anteriormente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en terapia.

- 20 La presente invención también da a conocer un compuesto de fórmula (I) como se describe anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento y/o prevención de un trastorno inflamatorio o autoinmunitario.

- 25 Cuando se indica que cualquiera de los grupos en los compuestos de fórmula (I) anterior está opcionalmente sustituido, este grupo puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o más sustituyentes. Típicamente, dichos grupos no estarán sustituidos o estarán sustituidos por uno, dos o tres sustituyentes. Idóneamente, dichos grupos no estarán sustituidos o estarán sustituidos por uno o dos sustituyentes.

- 30 Para su uso en la medicina, las sales de los compuestos de fórmula (I) serán sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de los compuestos de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Los principios estándares que subyacen a la selección y la preparación de las sales farmacéuticamente aceptables se describen, por ejemplo, en *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, ed. P. H. Stahl y C. G. Wermuth, Wiley-VCH, 2002. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácido que pueden, por ejemplo, formarse mezclando una solución de un compuesto de fórmula (I) con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable.

- 35 Con fines de referencia, la presente descripción también incluye dentro de su alcance los cocristales de los compuestos de la fórmula (I) anterior. El término técnico "cocrystal" se utiliza para describir la situación en la que los componentes moleculares neutros están presentes dentro de un compuesto cristalino en una relación estequiométrica definida. La preparación de los cocristales farmacéuticos permite realizar modificaciones en la forma cristalina de un principio activo farmacéutico, que a su vez puede alterar sus propiedades fisicoquímicas sin comprometer su actividad biológica prevista (véase *Pharmaceutical Salts and Co-crystals*, ed. J. Wouters y L. Quere, RSC Publishing, 2012).

- 40 Los grupos alquilo adecuados que pueden estar presentes en los compuestos de uso en la invención incluyen grupos alquilo C₁₋₆ de cadena lineal y ramificada, por ejemplo grupos alquilo C₁₋₄. Los ejemplos típicos incluyen grupos metilo y etilo, y grupos propilo, butilo y pentilo de cadena lineal o ramificada. Los grupos alquilo concretos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, tert-butilo, 2,2-dimetilpropilo y 3-metilbutilo. Las expresiones derivadas como "alcoxi C₁₋₆", "alquil(C₁₋₆)tio", "alquil(C₁₋₆)sulfonilo" y "alquil(C₁₋₆)amino" deben interpretarse en consecuencia.

Los grupos alqueno adecuados que pueden estar presentes en los compuestos de uso en la invención incluyen grupos alqueno C₂₋₇ de cadena lineal y ramificada, por ejemplo grupos alqueno C₂₋₄. Los ejemplos típicos incluyen vinilo, alilo y butén-1-ilo.

- 50 El término "cicloalquilo C₃₋₉", como se usa en la presente memoria, se refiere a grupos monovalentes de 3 a 9 átomos de carbono derivados de un hidrocarburo monocíclico saturado, y puede comprender análogos benzofusionados del mismo. Los grupos cicloalquilo C₃₋₉ adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, benzociclobutenilo, ciclopentilo, indanilo, ciclohexilo, tetrahidronaftalenilo, cicloheptilo, benzocicloheptenilo, ciclooctilo y ciclónonanilo.

- 55 El término "cicloalquilidenilo C₃₋₉", como se usa en la presente memoria, se refiere a grupos monovalentes de 3 a 9 átomos de carbono derivados de un hidrocarburo monocíclico saturado, que comprende opcionalmente análogos del mismo benzofusionados, unidos al resto de la molécula a través de un doble enlace C=C. Típicamente, tales grupos incluyen ciclobutilidenilo, ciclopentilidenilo, ciclohexilidenilo, cicloheptilidenilo, ciclooctilidenilo y ciclónonanilidenilo.

El término "bicicloalquilo C₄₋₉", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a grupos monovalentes de 4 a 9

átomos de carbono derivados de un hidrocarburo bicíclico saturado. Los grupos bicicloalquilo típicos incluyen biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[4.1.0]heptanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.3.0]octanilo y biciclo[3.2.1]octanilo.

- 5 El término "bicicloalquilidenilo C₄₋₉", como se usa en la presente memoria, se refiere a grupos monovalentes de 4 a 9 átomos de carbono derivados de un hidrocarburo bicíclico saturado, unidos al resto de la molécula a través de un doble enlace C=C. Típicamente, tales grupos incluyen biciclo[3.1.0]hexanilidenilo, biciclo[2.2.1]heptanilidenilo y biciclo[3.2.1]octanilidenilo.

- 10 El término "espirocicloalquilo C₅₋₉", como se usa en la presente memoria, se refiere a sistemas de anillos bicíclicos saturados que contienen de 5 a 9 átomos de carbono, en los que los dos anillos están unidos por un átomo común. Los grupos espirocicloalquilo adecuados incluyen espiro[2.3]hexanilo, espiro[2.4]heptanilo, espiro[3.3]heptanilo, espiro[3.4]octanilo, espiro[3.5]nonanilo y espiro[4.4]nonanilo.

El término tricicloalquilo C₉₋₁₁", como se usa en la presente memoria, se refiere a grupos monovalentes de 9 a 11 átomos de carbono derivados de un hidrocarburo tricíclico saturado. Los grupos tricicloalquilo típicos incluyen adamantanilo.

- 15 El término "arilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a grupos aromáticos carbocíclicos monovalentes derivados de un solo anillo aromático o múltiples anillos aromáticos condensados. Los grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo, preferiblemente fenilo.

Los grupos de arilalquilo C₁₋₆ adecuados incluyen bencilo, feniletilo, fenilpropilo y naftilmetilo.

- 20 El término "heterocicloalquilo C₃₋₇", como se usa en la presente memoria, se refiere a anillos monocíclicos saturados que contienen de 3 a 7 átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y puede comprender análogos de los mismos benzofusionados. Los grupos heterocicloalquilo adecuados incluyen oxetanilo, azetidino, tetrahydrofuranilo, dihydrobenzofuranilo, dihydrobenzotienilo, pirrolidino, indolino, isoindolino, oxazolidino, tiazolidino, isotiazolidino, imidazolidino, tetrahydropirano, cromano, tetrahydrotiopirano, piperidino, 1,2,3,4-tetrahydroquinolino, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolino, piperazino, 1,2,3,4-tetrahydroquinoxalino, hexahidro-
25 [1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazino, homopiperazino, morfolino, benzoxazino, tiomorfolino, azepano, oxazepano, diazepano, tiadiazepano y azocano.

- El término "heterocicloalquilidenilo C₃₋₇", como se usa en la presente memoria, se refiere a anillos monocíclicos saturados que contienen de 3 a 7 átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, unido al resto de la molécula a través de un doble enlace C=C. Típicamente, tales grupos incluyen tetrahydropiranilidenilo y piperidilidenilo.
- 30

- El término "heterobicicloalquilo C₄₋₉", como se usa en la presente memoria, corresponde al bicicloalquilo C₄₋₉ en el que uno o más de los átomos de carbono han sido reemplazados por uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno. Los grupos heterobicicloalquilo típicos incluyen 6-oxabicyclo[3.1.0]hexano, 3-azabicyclo[3.1.0]hexano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, 6-azabicyclo[3.2.0]heptano, 6-oxabicyclo[3.1.1]heptano, 3-azabicyclo[3.1.1]heptano, 3-azabicyclo[4.1.0]heptano, 2-oxabicyclo[2.2.2]octano, quinuclidino, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octano, 8-oxabicyclo[3.2.1]octano, 3-azabicyclo[3.2.1]octano, 8-azabicyclo[3.2.1]octano, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano, 3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonano, 3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonano, 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano y 3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano.
- 35

- El término "heteroarilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a grupos aromáticos monovalentes que contienen al menos 5 átomos derivados de un solo anillo o múltiples anillos condensados, en donde uno o más átomos de carbono han sido reemplazados por uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno. Los grupos heteroarilo adecuados incluyen grupos furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, tienilo, benzotienilo, tieno[2,3-c]pirazolilo, tieno[3,4-b][1,4]dioxinilo, dibenzotienilo, pirrolilo, indolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirrolo[3,4-b]piridinilo, pirazolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, pirazolo[1,5-a]pirazinilo, indazolilo, 4,5,6,7-tetrahydroindazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, purinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinilo, benzotriazolilo, tetrazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, piridazinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, pirimidinilo, quinazolinilo, pirazinilo, quinoxalinilo, pteridinilo, triazinilo y cromenilo.
- 40
- 45

- 50 El término "halógeno", como se usa en la presente memoria, pretende incluir átomos de flúor, cloro, bromo y yodo, típicamente flúor, cloro o bromo.

- Cuando los compuestos de fórmula (I) tienen uno o más centros asimétricos, pueden existir como enantiómeros. Cuando los compuestos según la invención poseen dos o más centros asimétricos, pueden existir adicionalmente como diastereoisómeros. Debe entenderse que la invención se extiende al uso de todos estos enantiómeros y diastereoisómeros, y a sus mezclas en cualquier proporción, incluidos los racematos. La fórmula (I) y las fórmulas representadas a continuación pretenden representar todos los estereoisómeros por separado y todas las mezclas posibles de los mismos, a menos que se indique o muestre lo contrario. Además, los compuestos de fórmula (I) pueden
- 55

existir como tautómeros, por ejemplo, tautómeros ceto ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$) $\leftrightarrow$ enol ($\text{CH}=\text{CHOH}$) o tautómeros amida ($\text{NHC}=\text{O}$) $\leftrightarrow$ hidroximiina ($\text{N}=\text{COH}$). La fórmula (I) y las fórmulas representadas a continuación pretenden representar todos los tautómeros por separado y todas las mezclas posibles de los mismos, a menos que se indique o muestre lo contrario.

5 Debe entenderse que cada uno de los átomos presente en la fórmula (I), o en las fórmulas representadas a continuación, puede estar presente en forma de cualquiera de sus isótopos naturales, prefiriéndose los isótopos más abundantes. Así, a modo de ejemplo, cada uno de los átomos de hidrógeno presentes en la fórmula (I), o en las fórmulas que se describen a continuación, puede estar presente como un átomo de ^1H , ^2H (deuterio) o ^3H (tritio), preferiblemente ^1H . De manera similar, a modo de ejemplo, cada uno de los átomos de carbono presentes en la
10 fórmula (I), o en las fórmulas que se describen a continuación, puede estar presente como un átomo de ^{12}C , ^{13}C o ^{14}C , preferiblemente ^{12}C .

En una primera realización, el anillo A representa cicloalquilo C_{3-9} opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, el anillo A representa cicloalquilo C_{4-7} opcionalmente sustituido.

En una segunda realización, el anillo A representa heterocicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, el anillo A representa heterocicloalquilo C_{4-6} opcionalmente sustituido.

15 En una tercera realización, el anillo A representa heterobicioalquilo C_{4-9} opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, el anillo A representa heterobicioalquilo C_{5-7} opcionalmente sustituido.

20 Típicamente, el anillo A representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclónonano, oxetano, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidino, oxazolidino, tiazolidino, isotiazolidino, imidazolidino, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, piperidino, piperazino, homopiperazino, morfolino, tiomorfolino, azepano, oxazepano, diazepano, tiadiazepano, azocano, 6-oxabicio[3.1.0]hexano, 6-oxabicio[3.1.1]heptano u 8-oxabicio[3.2.1]octano, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes como se ha definido anteriormente.

25 Oportunamente, el anillo A representa pirrolidino, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano o piperidino, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes como se ha definido anteriormente.

Idóneamente, el anillo A representa tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano o piperidino, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes como se ha definido anteriormente.

En una realización en concreto, el anillo A representa tetrahidropirano, cuyo grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes como se ha definido anteriormente.

30 Los ejemplos adecuados de sustituyentes opcionales en el anillo A incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6} , oxo e imino.

Los ejemplos típicos de sustituyentes concretos en el anillo A incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, fluoro, cloro, bromo, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, oxo, metoxilo, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilo, acetilo, amino, imino, metilamino y dimetilamino.

35 Los ejemplos adecuados de sustituyentes concretos en el anillo A incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, oxo e imino.

Los valores seleccionados del anillo A incluyen pirrolidino, tetrahidropirano, (metil)-tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, (oxo)tetrahidrotiopirano, (dioxo)tetrahidrotiopirano, (imino)(oxo)tetrahidrotiopirano y piperidino.

40 Los valores típicos del anillo A incluyen tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano y piperidino.

Un valor concreto del anillo A es tetrahidropirano.

En una realización, B representa C-R^2 . En otra realización, B representa N.

En una realización, D representa C-R^3 . En otra realización, D representa N.

En una realización, E representa C-R^4 . En otra realización, E representa N.

45 En una primera realización, B representa C-R^2 , D representa C-R^3 y E representa C-R^4 .

En una segunda realización, B representa C-R^2 , D representa C-R^3 y E representa N.

En una tercera realización, B representa C-R^2 , D representa N y E representa C-R^4 .

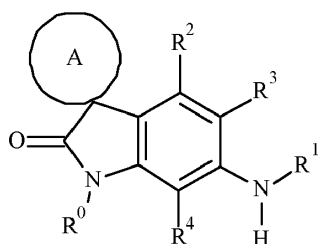
En una cuarta realización, B representa C-R^2 , D representa N y E representa N.

En una quinta realización, B representa N, D representa C-R³ y E representa C-R⁴.

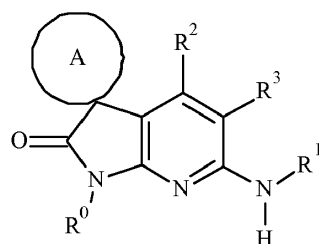
En una sexta realización, B representa N, D representa C-R³ y E representa N.

En una séptima realización, B representa N, D representa N y E representa C-R⁴. En una octava realización, B representa N, D representa N y E representa N.

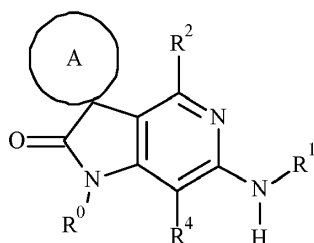
- 5 Idóneamente, la presente invención da a conocer un compuesto de fórmula (I-1), (I-2), (I-3), (I-4) o (I-5), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



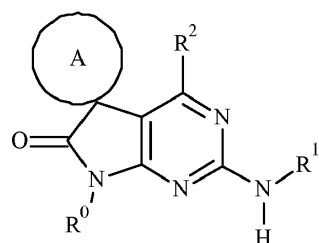
(I-1)



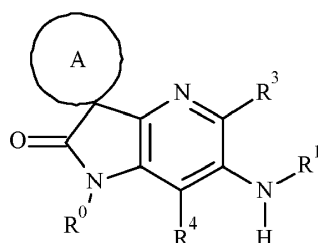
(I-2)



(I-3)



(I-4)



(I-5)

- 10 en donde A, R⁰, R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen más arriba.

En una primera realización, R⁰ representa hidrógeno. En una segunda realización, R⁰ representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo.

Idóneamente, R⁰ representa hidrógeno o metilo.

Típicamente, R² representa hidrógeno o halógeno.

- 15 En una primera realización, R² representa hidrógeno. En una segunda realización, R² representa halógeno. En un primer aspecto de esa realización, R² representa flúor. En un segundo aspecto de esa realización, R² representa cloro. En una tercera realización, R² representa ciano. En una cuarta realización, R² representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo. En una quinta realización, R² representa fluorometilo. En una sexta realización, R² representa difluorometilo. En una séptima realización, R² representa trifluorometilo. En una octava realización, R² representa hidroxilo. En una novena realización, R² representa alcoxi C₁₋₆, especialmente metoxi. En una décima realización, R² representa difluorometoxi. En una undécima realización, R² representa trifluorometoxi. En una duodécima realización, R² representa alquil(C₁₋₆)sulfinilo, especialmente metilsulfinilo. En una decimotercera realización, R² representa alquil(C₁₋₆)sulfonilo, especialmente metilsulfonilo.

Idóneamente, R² representa hidrógeno o flúor.

Típicamente, R^3 representa hidrógeno o halógeno.

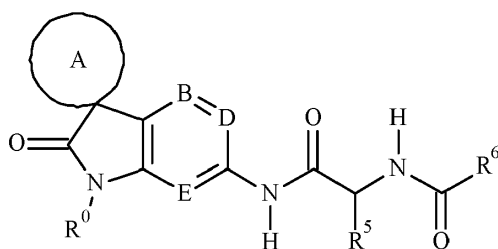
En una primera realización, R^3 representa hidrógeno. En una segunda realización, R^3 representa halógeno. En un primer aspecto de esta realización, R^3 representa flúor. En un segundo aspecto de esta realización, R^3 representa cloro. En una tercera realización, R^3 representa ciano. En una cuarta realización, R^3 representa alquilo C_{1-6} , especialmente metilo. En una quinta realización, R^3 representa fluorometilo. En una sexta realización, R^3 representa difluorometilo. En una séptima realización, R^3 representa trifluorometilo. En una octava realización, R^3 representa hidroxilo. En una novena realización, R^3 representa alcoxi C_{1-6} , especialmente metoxi. En una décima realización, R^3 representa difluorometoxi. En una undécima realización, R^3 representa trifluorometoxi. En una duodécima realización, R^3 representa alquil(C_{1-6})sulfinilo, especialmente metilsulfinilo. En una decimotercera realización, R^3 representa alquil(C_{1-6})sulfonilo, especialmente metilsulfonilo.

Oportunamente, R^3 representa hidrógeno, flúor o cloro.

Idóneamente, R^3 representa hidrógeno o flúor.

En una primera realización, R^4 representa hidrógeno. En una segunda realización, R^4 representa halógeno. En un primer aspecto de esta realización, R^4 representa flúor. En un segundo aspecto de esta realización, R^4 representa cloro. En una tercera realización, R^4 representa ciano. En una cuarta realización, R^4 representa alquilo C_{1-6} , especialmente metilo. En una quinta realización, R^4 representa fluorometilo. En una sexta realización, R^4 representa difluorometilo. En una séptima realización, R^4 representa trifluorometilo. En una octava realización, R^4 representa hidroxilo. En una novena realización, R^4 representa alcoxi C_{1-6} , especialmente metoxi. En una décima realización, R^4 representa difluorometoxi. En una undécima realización, R^4 representa trifluorometoxi. En una duodécima realización, R^4 representa alquil(C_{1-6})sulfinilo, especialmente metilsulfinilo. En una decimotercera realización, R^4 representa alquil(C_{1-6})sulfonilo, especialmente metilsulfonilo.

Una subclase concreta de compuestos según la invención está representada por los compuestos de fórmula (IA) y sus sales farmacéuticamente aceptables:

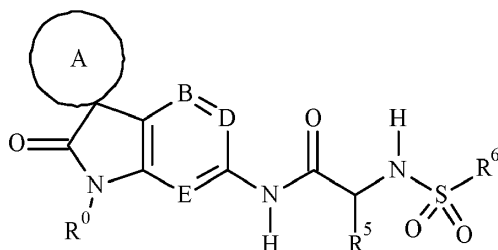


(IA)

en donde

A, B, D, E, R^0 , R^5 y R^6 son como se definen más arriba.

Una segunda subclase de compuestos según la invención está representada por los compuestos de fórmula (IB) y sus sales farmacéuticamente aceptables:

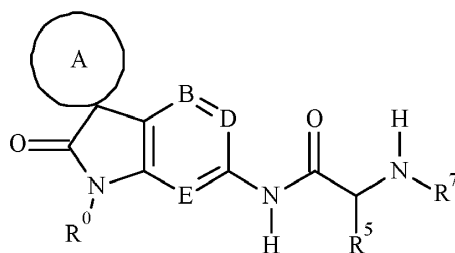


(IB)

en donde

A, B, D, E, R^0 , R^5 y R^6 son como se definen más arriba.

Una tercera subclase de compuestos según la invención está representada por los compuestos de fórmula (IC) y sus sales farmacéuticamente aceptables:

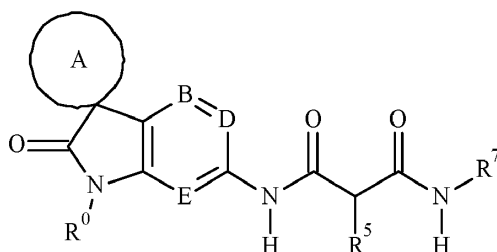


(IC)

en donde

A, B, D, E, R⁰, R⁵ y R⁷ son como se definen más arriba.

5 Una cuarta subclase de compuestos según la invención está representada por los compuestos de fórmula (ID) y sus sales farmacéuticamente aceptables:

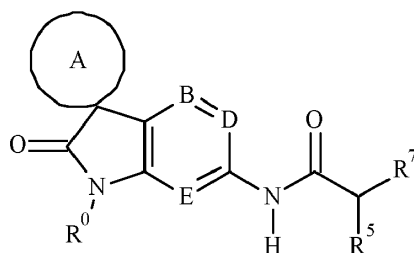


(ID)

en donde

A, B, D, E, R⁰, R⁵ y R⁷ son como se definen más arriba.

10 Una quinta subclase de compuestos según la invención está representada por los compuestos de fórmula (IE) y sus sales farmacéuticamente aceptables:

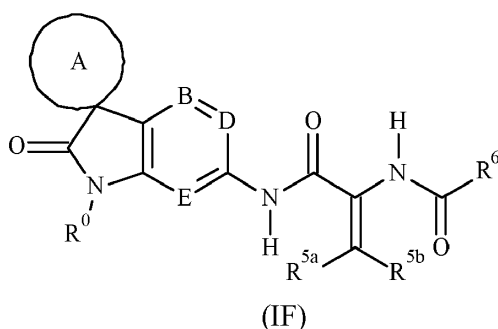


(IE)

en donde

A, B, D, E, R⁰, R⁵ y R⁷ son como se definen más arriba.

15 Una sexta subclase de compuestos según la invención está representada por los compuestos de fórmula (IF) y sus sales farmacéuticamente aceptables:



en donde

A, B, D, E, R⁰, R^{5a}, R^{5b} y R⁶ son como se definen más arriba.

5 Generalmente, R⁵ representa hidrógeno; o R⁵ representa alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₉, cicloalquil(C₃₋₉)alquilo C₁₋₅, bicicloalquilo C₄₋₉, espirocicloalquilo C₅₋₉, espirocicloalquil(C₅₋₉)alquilo C₁₋₅, tricicloalquilo C₉₋₁₁, tricicloalquil(C₉₋₁₁)alquilo C₁₋₅, arilo, arilalquilo C₁₋₅, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil(C₃₋₇)alquilo C₁₋₅, heteroarilo o heteroarilalquilo C₁₋₅, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes como se ha definido anteriormente.

10 Ventajosamente, R⁵ representa hidrógeno; o R⁵ representa alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₉, cicloalquil(C₃₋₉)alquilo C₁₋₅, bicicloalquilo C₄₋₉, bicicloalquil(C₄₋₉)alquilo C₁₋₅, espirocicloalquilo C₅₋₉, tricicloalquilo C₉₋₁₁, tricicloalquil(C₉₋₁₁)alquilo C₁₋₅, arilo, arilalquilo C₁₋₅, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil(C₃₋₇)alquilo C₁₋₅ o heteroarilalquilo C₁₋₅, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes como se ha definido anteriormente.

15 Típicamente, R⁵ representa alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₉, cicloalquil(C₃₋₉)alquilo C₁₋₅, bicicloalquilo C₄₋₉, espirocicloalquilo C₅₋₉, espirocicloalquil(C₅₋₉)alquilo C₁₋₅, tricicloalquilo C₉₋₁₁, tricicloalquil(C₉₋₁₁)alquilo C₁₋₅, arilo, arilalquilo C₁₋₅, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil(C₃₋₇)alquilo C₁₋₅, heteroarilo o heteroarilalquilo C₁₋₅, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes como se ha definido anteriormente. Además, R⁵ puede representar bicicloalquil(C₄₋₉)alquilo C₁₋₅, cuyo grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes como se ha definido anteriormente.

20 Idóneamente, R⁵ representa hidrógeno; o R⁵ representa alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₉, cicloalquil(C₃₋₉)alquilo C₁₋₅, bicicloalquilo C₄₋₉, espirocicloalquilo C₅₋₉, espirocicloalquil(C₅₋₉)alquilo C₁₋₅, tricicloalquilo C₉₋₁₁, tricicloalquil(C₉₋₁₁)alquilo C₁₋₅, arilo, arilalquilo C₁₋₅ o heteroarilalquilo C₁₋₅, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes como se ha definido anteriormente.

25 Oportunamente, R⁵ representa hidrógeno; o R⁵ representa cicloalquilo C₃₋₉, espirocicloalquilo C₅₋₉ o arilalquilo C₁₋₅, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes como se ha definido anteriormente.

En una primera realización, R⁵ representa hidrógeno. En una segunda realización, R⁵ representa alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido. En una tercera realización, R⁵ representa cicloalquilo C₃₋₉ opcionalmente sustituido. En una cuarta realización, R⁵ representa cicloalquil(C₃₋₉)alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido. En una quinta realización, R⁵ representa bicicloalquilo C₄₋₉ opcionalmente sustituido. En una sexta realización, R⁵ representa bicicloalquil(C₄₋₉)alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido. En una séptima realización, R⁵ representa espirocicloalquilo C₅₋₉ opcionalmente sustituido. En una octava realización, R⁵ representa espirocicloalquil(C₅₋₉)alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido. En una novena realización, R⁵ representa tricicloalquilo C₉₋₁₁ opcionalmente sustituido. En una décima realización, R⁵ representa tricicloalquil(C₉₋₁₁)alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido. En una undécima realización, R⁵ representa arilo opcionalmente sustituido. En una duodécima realización, R⁵ representa arilalquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido. En una decimotercera realización, R⁵ representa heterocicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido. En una decimocuarta realización, R⁵ representa heterocicloalquil(C₃₋₇)alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido. En una decimoquinta realización, R⁵ representa heteroarilo opcionalmente sustituido. En una decimosexta realización, R⁵ representa heteroarilalquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido.

40 En una realización concreta, R⁵ es diferente al hidrógeno.

Los valores típicos de R⁵ incluyen metilo, isopropilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, ciclopropilo, ciclopentilo, indanilo, ciclohexilo, ciclooctilo, ciclohexilmetilo, espiro[3.3]-heptanilo, espiro[3.3]heptanilmetilo, adamantanilo, adamantanilmetilo, fenilo, bencilo, feniletilo, naftilmetilo, tienilo, indolilo, piridinilo, tienilmetilo, indolilmetilo y piridinilmetilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes como se ha definido anteriormente. Los valores adicionales incluyen ciclobutilo, benzociclobutenilo, tetrahidronaftalenilo, cicloheptilo, benzocicloheptenilo, ciclononanilo, ciclobutilmetilo, ciclobutiletilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[3.3.0]octanilo, biciclo[3.2.1]octanilo, biciclo[1.1.1]pentanilmetilo,

fenilpropilo, tetrahidropirani, azocanilo, dihidrobenzofuranilmetilo y pirroliletilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes como se ha definido anteriormente.

Los valores seleccionados de R⁵ incluyen metilo, ciclobutilo, benzociclobutenilo, ciclopentilo, indanilo, ciclohexilo, tetrahidronaftalenilo, cicloheptilo, benzocicloheptenilo, ciclooctilo, ciclononanilo, ciclobutilmetilo, ciclobutiletilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[3.3.0]octanilo, biciclo[3.2.1]octanilo, biciclo[1.1.1]pentanilmetilo, espiro[3.3]heptanilo, adamantanilo, adamantanilmetilo, fenilo, bencilo, feniletilo, fenilpropilo, tetrahidropirani, azocanilo, dihidrobenzofuranilmetilo y pirroliletilo, cualquiera de los cuales puede ser opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes como se define anteriormente.

Los valores adecuados de R⁵ incluyen ciclohexilo, ciclooctilo, espiro[3.3]heptanilo y bencilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes como se ha definido anteriormente.

Los ejemplos adecuados de sustituyentes opcionales en R⁵ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, fenilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ y aminocarbonilo, especialmente halógeno.

Los ejemplos favoritos de sustituyentes opcionales en R⁵ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, fenilo y alcoxi C₁₋₆, especialmente halógeno.

Los ejemplos típicos de sustituyentes específicos en R⁵ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, etilo, isopropilo, *tert*-butilo, trifluorometilo, fenilo, hidroxilo, oxo, metoxi, *tert*-butoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilo, amino, metilamino, *tert*-butilamino, dimetilamino, acetilamino, metoxycarbonilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, carboxi, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo. Los ejemplos adicionales incluyen trifluoroetilo e isopropoxi.

Los ejemplos adecuados de sustituyentes específicos en R⁵ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, bromo, ciano, metilo, trifluorometilo, fenilo, hidroxilo, metoxi, *tert*-butoxi y aminocarbonilo, especialmente cloro. Los ejemplos adicionales incluyen isopropoxi.

Los ejemplos favoritos de sustituyentes específicos en R⁵ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo, fenilo, isopropoxi y *tert*-butoxi, especialmente cloro.

Los valores ilustrativos de R⁵ incluyen hidrógeno, metilo, isopropilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, ciclopropilo, ciclopentilo, indanilo, ciclohexilo, ciclooctilo, ciclohexilmetilo, espiro[3.3]heptanilo, fenilo, clorofenilo, bencilo, fluorobencilo, clorobencilo, (cloro)(fluoro)bencilo, diclorobencilo, bromobencilo, cianobencilo, metilbencilo, trifluorometilbencilo, fenilbencilo, hidroxibencilo, metoxibencilo, *tert*-butoxibencilo, aminocarbonilbencilo, feniletilo, clorofeniletilo, naftilmetilo, tienilmetilo, indolilmetilo y piridinilmetilo. Los valores adicionales incluyen *tert*-butoximetilo, ciclobutilo, metilciclobutilo, dimetilciclobutilo, fenilciclobutilo, benzociclobutenilo, metilciclopentilo, difluorociclohexilo, metilciclohexilo, dimetilciclohexilo, trifluorometilciclohexilo, tetrahidronaftalenilo, cicloheptilo, benzocicloheptenilo, ciclononanilo, ciclobutilmetilo, difluorociclobutilmetilo, dimetilciclobutilmetilo, ciclobutiletilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[3.3.0]octanilo, biciclo[3.2.1]octanilo, biciclo[1.1.1]pentanilmetilo, adamantanilo, adamantanilmetilo, (cloro)(fluoro)fenilo, (fluoro)(metil)fenilo, (bromo)(cloro)bencilo, (cloro)(isopropoxi)bencilo, fenilpropilo, tetrahidropirani, tetrametiltetrahidropirani, azocanilo, dihidrobenzofuranilmetilo y metilpirroliletilo.

Los valores seleccionados de R⁵ incluyen hidrógeno, *tert*-butoximetilo, ciclobutilo, metilciclobutilo, dimetilciclobutilo, fenilciclobutilo, benzociclobutenilo, ciclopentilo, metilciclopentilo, indanilo, ciclohexilo, difluorociclohexilo, metilciclohexilo, dimetilciclohexilo, trifluorometilciclohexilo, tetrahidronaftalenilo, cicloheptilo, benzocicloheptenilo, ciclooctilo, ciclononanilo, ciclobutilmetilo, difluorociclobutilmetilo, dimetilciclobutilmetilo, ciclobutiletilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[3.3.0]octanilo, biciclo[3.2.1]octanilo, biciclo[1.1.1]pentanilmetilo, espiro[3.3]heptanilo, adamantanilo, adamantanilmetilo, (cloro)(fluoro)fenilo, (fluoro)(metil)fenilo, fluorobencilo, clorobencilo, (cloro)(fluoro)bencilo, (bromo)(cloro)bencilo, (cloro)(isopropoxi)bencilo, feniletilo, clorofeniletilo, fenilpropilo, tetrahidropirani, tetrametiltetrahidropirani, azocanilo, dihidrobenzofuranilmetilo y metilpirroliletilo.

Los valores representativos de R⁵ incluyen hidrógeno, ciclohexilo, ciclooctilo, espiro[3.3]heptanilo y clorobencilo.

Los valores favoritos de R⁵ incluyen ciclohexilo, 4-metilciclohexilo y ciclooctilo. En una primera realización, R⁵ representa ciclohexilo. En una segunda realización, R⁵ representa 4-metilciclohexilo. En una tercera realización, R⁵ representa ciclooctilo.

En una primera realización, R^{5a} representa cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido. En una segunda realización, R^{5a} representa bicicloalquilo C₄₋₉ opcionalmente sustituido. En una tercera realización, R^{5a} representa arilo opcionalmente sustituido. En una cuarta realización, R^{5a} representa heterocicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido. En una quinta realización, R^{5a} representa heteroarilo opcionalmente sustituido.

Los valores típicos de R^{5a} incluyen ciclobutilo, ciclopentilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, fenilo, dihidrobenzofuranilo y pirrolilo,

cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se define anteriormente.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes opcionales en R^{5a} incluyen alquilo C₁₋₆ y halógeno.

- 5 Los ejemplos típicos de sustituyentes concretos en R^{5a} incluyen metilo, fluoro, cloro, bromo, ciano, trifluorometilo, trifluoroetilo, fenilo, hidroxilo, metoxi, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, acetilo, amino, metilamino y dimetilamino.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes concretos en R^{5a} incluyen metilo y cloro.

Los valores seleccionados de R^{5a} incluyen ciclobutilo, ciclopentilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, fenilo, clorofenilo, dihidrobenzofuranilo y metilpirrolilo.

Idóneamente, R^{5b} representa hidrógeno, metilo o etilo.

- 10 En una primera realización, R^{5b} representa hidrógeno. En una segunda realización, R^{5b} representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo o etilo.

Como alternativa, R^{5a} y R^{5b}, cuando se toman junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos, pueden representar cicloalquilo C₃₋₇, bicicloalquilo C₄₋₉ o heterocicloalquilo C₃₋₇, cualquiera de cuyos grupos puede estar sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes como se ha definido anteriormente.

- 15 En una primera realización, R^{5a} y R^{5b}, cuando se toman junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos, pueden representar idóneamente cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido. Los ejemplos incluyen ciclobutilo, benzociclobutenilo, ciclopentilo, indanilo, ciclohexilo, tetrahidronaftalenilo, cicloheptanilo, benzocicloheptenilo, ciclooctanilo y ciclononanilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes como se define anteriormente.

- 20 En una segunda realización, R^{5a} y R^{5b}, cuando se toman junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos, pueden representar idóneamente bicicloalquilo C₄₋₉ opcionalmente sustituido. Los ejemplos incluyen biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo y biciclo[3.2.1]octanilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes como se definió anteriormente.

- 25 En una tercera realización, R^{5a} y R^{5b}, cuando se toman junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos, pueden representar idóneamente heterocicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido. Los ejemplos incluyen tetrahidropiranilo y piperidinilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes como se definió anteriormente.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes opcionales en tales grupos incluyen alquilo C₁₋₆, halógeno, trifluorometilo, trifluoroetilo, fenilo y alcoxi C₁₋₆.

- 30 Los ejemplos típicos de sustituyentes concretos en dichos grupos incluyen metilo, fluoro, cloro, bromo, ciano, trifluorometilo, trifluoroetilo, fenilo, hidroxilo, metoxi, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, acetilo, amino, metilamino y dimetilamino.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes concretos en dichos grupos incluyen metilo, cloro, trifluorometilo, trifluoroetilo, fenilo y metoxi.

- 35 Los valores seleccionados de R^{5a} y R^{5b}, cuando se toman junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos, incluyen metilciclobutilo, dimetilciclobutilo, fenilciclobutilo, benzociclobutenilo, metilbenzociclobutenilo, clorobenzociclobutenilo, metoxibenzociclobutenilo, ciclopentilo, metilciclopentilo, indanilo, cloroindanilo, ciclohexilo, metilciclohexilo, dimetilciclohexilo, trifluorometilciclohexilo, tetrahidronaftalenilo, cicloheptanilo, benzocicloheptenilo, ciclooctanilo, ciclononanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[3.2.1]octanilo, tetrametilpiridinilo y trifluoroetilpiperidinilo.

Generalmente, R⁶ representa -NR^{6a}R^{6b}; o R⁶ representa alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₉, cicloalquil(C₃₋₉)alquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil(C₃₋₇)alquilo C₁₋₆, heteroarilo o heteroarilalquilo C₁₋₆, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes como se ha definido anteriormente.

- 45 Ventajosamente, R⁶ representa -NR^{6a}R^{6b} u -OR^{6c}; o R⁶ representa alquilo C₁₋₉, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo, heteroarilalquilo C₁₋₆ o espiro[heterocicloalquil(C₃₋₇)] [heteroarilo], cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes como se ha definido anteriormente.

Típicamente, R⁶ representa -NR^{6a}R^{6b}; o R⁶ representa alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₉, cicloalquil(C₃₋₉)alquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo C₁₋₆, heteroarilo o heteroarilalquilo C₁₋₆, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes como se ha definido anteriormente. Además, R⁶ puede representar -OR^{6c}; o R⁶ puede representar arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇ o espiro[heterocicloalquil(C₃₋₇)] [heteroarilo], cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes como se ha definido anteriormente.

- 50

Idóneamente, R⁶ representa alquilo C₁₋₆, heteroarilo o heteroarilalquilo C₁₋₆, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes como se ha definido anteriormente.

En una primera realización, R⁶ representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En una segunda realización, R⁶ representa cicloalquilo C₃₋₉ opcionalmente sustituido. En una tercera realización, R⁶ representa cicloalquil(C₃₋₉)alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En una cuarta realización, R⁶ representa arilo opcionalmente sustituido. En una quinta realización, R⁶ representa arilalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En una sexta realización, R⁶ representa heterocicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido. En una séptima realización, R⁶ representa heterocicloalquil(C₃₋₇)alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En una octava realización, R⁶ representa heteroarilo opcionalmente sustituido. En una novena realización, R⁶ representa heteroarilalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En una décima realización, R⁶ representa espiro[heterocicloalquil(C₃₋₇)](heteroarilo) opcionalmente sustituido. En una undécima realización, R⁶ representa -NR^{6a}R^{6b}. En una duodécima realización, R⁶ representa -OR^{6c}.

Los valores típicos de R⁶ incluyen -NR^{6a}R^{6b}; y metilo, etilo, propilo, 2-metilpropilo, butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, fenilo, bencilo, feniletilo, pirazolilo, piridinilo, triazolilmetilo, benzotriazolilmetilo o piridinilmetilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes como se definió anteriormente. Los valores adicionales incluyen -OR^{6c}; y *tert*-butilo, heptanilo, pirrolidinilo, indolinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, pirrolilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidropirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridazinilo, pirimidinilo o espiro[tetrahidrofuran][indol], cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes como se define anteriormente.

Los valores seleccionados de R⁶ incluyen -NR^{6a}R^{6b} y -OR^{6c}; y metilo, *tert*-butilo, heptanilo, fenilo, pirrolidinilo, indolinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidropirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, piridinilmetilo o espiro[tetrahidrofuran][indol], cualquiera de cuyos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes como se definió anteriormente.

Los valores adecuados de R⁶ incluyen metilo, pirazolilo y piridinilmetilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes como se definió anteriormente.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes opcionales en R⁶ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₆, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, trifluoropropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, oxo, alcoxi(C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, alquil(C₁₋₆)sulfonilo, amino, aminoalquilo C₁₋₆, dialquil(C₁₋₆)aminoalquilo C₁₋₆ y tetrahidropiranol.

Los ejemplos adecuados de los sustituyentes opcionales en R⁶ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, fenilo, fluorofenilo, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, oxo, alcoxi C₁₋₆, trifluorometoxi, alquil(C₁₋₆)sulfonilo, amino, aminoalquilo C₁₋₆, alquil(C₁₋₆)amino, dialquil(C₁₋₆)amino, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, alquil(C₂₋₆)carbonilaminoalquilo C₁₋₆ y carboxi.

Los ejemplos ilustrativos de sustituyentes opcionales en R⁶ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆ y amino.

Los ejemplos típicos de sustituyentes específicos en R⁶ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, etilo, isopropilo, *tert*-butilo, trifluorometilo, fenilo, fluorofenilo, hidroxilo, hidroximetilo, oxo, metoxi, *tert*-butoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilo, amino, aminometilo, aminoetilo, metilamino, *tert*-butilamino, dimetilamino, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, acetilamino, acetilaminoetilo, metoxicarbonilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo. Los ejemplos adicionales incluyen *n*-propilo, 2-metilpropilo, bután-2-ilo, difluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, trifluoropropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, hidroxietilo, metoximetilo, metoxietilo, aminoisopropilo, dimetilaminoetilo, tetrahidropiranol.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos en R⁶ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, 2-metilpropilo, bután-2-ilo, *tert*-butilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, trifluoropropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, hidroxilo, hidroxietilo, oxo, metoximetilo, metoxietilo, metilsulfonilo, amino, aminometilo, aminoisopropilo, dimetilaminoetilo y tetrahidropiranol.

Los ejemplos adecuados de sustituyentes específicos en R⁶ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, cloro, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, fenilo, fluorofenilo, hidroxilo, hidroximetilo, oxo, metoxi, trifluorometoxi, metilsulfonilo, amino, aminometilo, aminoetilo, metilamino, dimetilamino, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, acetilaminoetilo y carboxi.

Los ejemplos ilustrativos de sustituyentes específicos en R⁶ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de metilo y amino.

Los valores ilustrativos de R⁶ incluyen metilo, difluorometilo, metilsulfonilmetilo, aminometilo, metilaminometilo, difluoroetilo, carboxietilo, difluoropropilo, 2-metilpropilo, butilo, cianociclopropilo, metilciclopropilo, etilciclopropilo, dimetilciclopropilo, trifluorometilciclopropilo, fenilciclopropilo, fluorofenilciclopropilo, hidroxiciclopropilo, aminociclopropilo, ciclobutilo, trifluorometilciclobutilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, fenilo, fluorofenilo, clorofenilo, cianofenilo, metilfenilo, hidroxifenilo, metilsulfonilfenilo, bencilo, fluorobencilo, difluorobencilo, clorobencilo, (cloro)(fluoro)bencilo, diclorobencilo, (cloro)(difluoro)bencilo, bromobencilo, cianobencilo, metilbencilo, dimetilbencilo, trifluorometilbencilo, fenilbencilo, hidroxibencilo, hidroximetilbencilo, benzoílo, metoxibencilo, dimetoxibencilo, trifluorometoxibencilo, metilsulfonilbencilo, aminometilbencilo, aminoetilbencilo, dimetilaminobencilo, pirrolidinilbencilo, (dimetil)(pirrolidinil)bencilo, morfolinilbencilo, (dimetil)(morfolinil)bencilo, piperazinilbencilo, acetilaminoetilbencilo, feniletilo, clorofeniletilo, metilpirazolilo, piridinilo, triazolilmetilo, benzotriazolilmetilo, piridinilmetilo y aminopiridinilmetilo. Otros valores más incluyen -NR^{6a}R^{6b}, -OR^{6c}, *tert*-butilo, hidroxihexano, pirrolidinilo, metilpirrolidinilo, indolinilo, piperidinilo, morfolinilo, dioxotiomorfolinilo, metilpiperazinilo, metilpirrolilo, dimetilpirazolilo, etilpirazolilo, (etil)(fluoro)pirazolilo, (etil)(metil)pirazolilo, *n*-propilpirazolilo, isopropilpirazolilo, 2-metilpropilpirazolilo, bután-2-ilpirazolilo, difluorometilpirazolilo, (difluorometil)(metil)pirazolilo, difluoroetilpirazolilo, trifluoroetilpirazolilo, 15 trifluoropropilpirazolilo, ciclopropilpirazolilo, ciclobutilpirazolilo, ciclopropilmetilpirazolilo, hidroxietilpirazolilo, metoxietilpirazolilo, dimetilaminoetilpirazolilo, tetrahidropiraniilpirazolilo, (metil)(tetrahidropiraniil)pirazolilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolilo, oxazolilo, metiloxazolilo, etiloxazolilo, isoxazolilo, metilisoxazolilo, dimetilisoxazolilo, etilisoxazolilo, isopropilisoxazolilo, *tert*-butilisoxazolilo, trifluorometilisoxazolilo, ciclopropilisoxazolilo, ciclobutilisoxazolilo, trifluorometilisoxazolilo, 20 ciclopropilisoxazolilo, ciclobutilisoxazolilo, metoximetilisoxazolilo, aminometilisoxazolilo, aminoisopropilisoxazolilo, tiazolilo, metiltiazolilo, dimetiltiazolilo, isotiazolilo, metilisotiazolilo, metilimidazolilo, metiloxadiazolilo, metiltiadiazolilo, metiltriazolilo, dimetiltriazolilo, etiltriazolilo, metiltetrazolilo, metilpiridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, metilpirimidinilo y espiro[tetrahidrofuran][oxoindol].

Los valores seleccionados de R⁶ incluyen -NR^{6a}R^{6b}, -OR^{6c}, metilo, *tert*-butilo, hidroxihexano, fenilo, fluorofenilo, metilsulfonilfenilo, pirrolidinilo, metilpirrolidinilo, indolinilo, piperidinilo, morfolinilo, dioxotiomorfolinilo, metilpiperazinilo, metilpirrolilo, metilpirazolilo, dimetilpirazolilo, etilpirazolilo, (etil)-(fluoro)pirazolilo, (etil)(metil)pirazolilo, *n*-propilpirazolilo, isopropilpirazolilo, 2-metilpropilpirazolilo, bután-2-ilpirazolilo, difluorometilpirazolilo, (difluorometil)- 25 (metil)pirazolilo, difluoroetilpirazolilo, trifluoroetilpirazolilo, trifluoropropilpirazolilo, ciclopropilpirazolilo, ciclobutilpirazolilo, ciclopropilmetilpirazolilo, hidroxietilpirazolilo, metoxietilpirazolilo, dimetilaminoetilpirazolilo, tetrahidropiraniilpirazolilo, (metil)(tetrahidropiraniil)pirazolilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolilo, oxazolilo, metiloxazolilo, etiloxazolilo, isoxazolilo, metilisoxazolilo, dimetilisoxazolilo, etilisoxazolilo, isopropilisoxazolilo, *tert*-butilisoxazolilo, trifluorometilisoxazolilo, 30 ciclopropilisoxazolilo, ciclobutilisoxazolilo, metoximetilisoxazolilo, aminometilisoxazolilo, aminoisopropilisoxazolilo, tiazolilo, metiltiazolilo, dimetiltiazolilo, isotiazolilo, metilisotiazolilo, metilimidazolilo, metiloxadiazolilo, metiltiadiazolilo, metiltriazolilo, dimetiltriazolilo, etiltriazolilo, metiltetrazolilo, piridinilo, metilpiridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, metilpirimidinilo, piridinilmetilo, aminopiridinilmetilo y espiro[tetrahidrofuran][oxoindol].

Los valores representativos de R⁶ incluyen metilo, metilpirazolilo, piridinilmetilo y aminopiridinilmetilo.

Generalmente, R^{6a} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

Ventajosamente, R^{6a} representa alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₇ o espiro[heterocicloalquil(C₃₋₇)] [heteroarilo], cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, 40 dos o tres sustituyentes como se ha definido anteriormente.

Típicamente, R^{6a} representa hidrógeno o metilo.

En una primera realización, R^{6a} representa hidrógeno. En una segunda realización, R^{6a} representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esta realización, R^{6a} representa alquilo C₁₋₆ no sustituido, especialmente metilo. En un segundo aspecto de esta realización, R^{6a} representa alquilo C₁₋₆ monosustituido, 45 disustituido o trisustituido. En una tercera realización, R^{6a} representa cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido. En una cuarta realización, R^{6a} representa cicloalquil(C₃₋₇)alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En una quinta realización, R^{6a} representa arilo opcionalmente sustituido. En una sexta realización, R^{6a} representa aril(C₁₋₆)alquilo opcionalmente sustituido. En una séptima realización, R^{6a} representa heterocicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido. En una octava realización, R^{6a} representa heterocicloalquil(C₃₋₇)alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En una novena realización, R^{6a} 50 representa heteroarilo opcionalmente sustituido. En una décima realización, R^{6a} representa heteroarilalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En una undécima realización, R^{6a} representa espiro[heterocicloalquil(C₃₋₇)] [heteroarilo].

Los valores típicos de R^{6a} incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, 2,2-dimetilpropilo, ciclohexilo, bencilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiraniilo, tetrahidropiraniilo y espiro[tetrahidrofuran][indol], cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes como se ha definido anteriormente.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes opcionales en R^{6a} incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de trifluorometilo, oxo y alcoxi C₁₋₆.

Los ejemplos típicos de sustituyentes específicos en R^{6a} incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, etilo, isopropilo, *tert*-butilo, trifluorometilo, fenilo,

- fluorofenilo, hidroxilo, hidroximetilo, oxo, metoxi, *tert*-butoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilo, amino, aminometilo, aminoetilo, metilamino, *tert*-butilamino, dimetilamino, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, acetilamino, acetilaminoetilo, metoxicarbonilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo.
- Los ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos en R^{6a} incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de trifluorometilo, oxo y metoxi.
- Los valores seleccionados de R^{6a} incluyen metilo, etilo, trifluoroetilo, metoxietilo, *n*-propilo, isopropilo, 2,2-dimetilpropilo, ciclohexilo, bencilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, oxotetrahidrotiopiranilo y espiro[tetrahidrofuran][oxindol].
- Idóneamente, R^{6b} representa hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo.
- Típicamente, R^{6b} representa hidrógeno o metilo.
- En una primera realización, R^{6b} representa hidrógeno. En una segunda realización, R^{6b} representa alquilo C₁₋₆. En un aspecto en concreto de esta realización, R^{6b} representa metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo, especialmente metilo.
- Ventajosamente, R^{6c} representa alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil(C₃₋₇)alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil(C₃₋₇)alquilo C₁₋₆ o heteroarilalquilo C₁₋₆, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes como se ha definido anteriormente.
- En una primera realización, R^{6c} representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En una segunda realización, R^{6c} representa cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido. En una tercera realización, R^{6c} representa cicloalquil(C₃₋₇)alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En una cuarta realización, R^{6c} representa arilo opcionalmente sustituido. En una quinta realización, R^{6c} representa arilalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En una sexta realización, R^{6c} representa heterocicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido. En una séptima realización, R^{6c} representa heterocicloalquil(C₃₋₇)alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En una octava realización, R^{6c} representa heteroarilo opcionalmente sustituido. En una novena realización, R^{6c} representa heteroarilalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido.
- Los valores típicos de R^{6c} incluyen metilo, etilo, isopropilo, 2-metilpropilo, *tert*-butilo, 2,2-dimetilpropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo, oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiranilmetilo, pirazolilmetilo, oxazolilmetilo, isoxazolilmetilo, imidazolilmetilo y pirazinilmetilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes como se define más arriba.
- Los ejemplos seleccionados de sustituyentes opcionales en R^{6c} incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₆ y alcoxi(C₂₋₆)carbonilo.
- Los ejemplos típicos de sustituyentes específicos en R^{6c} incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, etilo, isopropilo, *tert*-butilo, trifluorometilo, fenilo, fluorofenilo, hidroxilo, hidroximetilo, oxo, metoxi, *tert*-butoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilo, amino, aminometilo, aminoetilo, metilamino, *tert*-butilamino, dimetilamino, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, acetilamino, acetilaminoetilo, metoxicarbonilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo.
- Los ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos en R^{6c} incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, trifluorometilo, metoxi y *tert*-butoxicarbonilo.
- Los valores seleccionados de R^{6c} incluyen metilo, trifluoroetilo, metoxietilo, isopropilo, 2-metilpropilo, *tert*-butilo, 2,2-dimetilpropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo, oxetanilo, metiloxetanilo, azetidino, *tert*-butoxicarbonilazetidino, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiranilmetilo, metilpirazolilmetilo, oxazolilmetilo, isoxazolilmetilo, metilimidazolilmetilo y pirazinilmetilo.
- En una primera realización, R⁷ representa arilo, cuyo grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes como se definió anteriormente. En una segunda realización, R⁷ representa heteroarilo, cuyo grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes como se definió anteriormente. En una tercera realización, R⁷ representa espiro[heterocicloalquil(C₃₋₇)]heteroarilo, cuyo grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes como se definió anteriormente.
- Los valores típicos de R⁷ incluyen fenilo, pirazolo[1,5-*a*]pirazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, imidazo[1,2-*b*]piridazinilo, purinilo, piridinilo, piridazinilo, cinolinilo, pirimidinilo, pirazinilo y espiro[tetrahidropiranil][indol], cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes como se ha definido anteriormente.
- Los ejemplos seleccionados de sustituyentes opcionales en R⁷ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, difluorometilo, trifluorometilo, oxo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi y

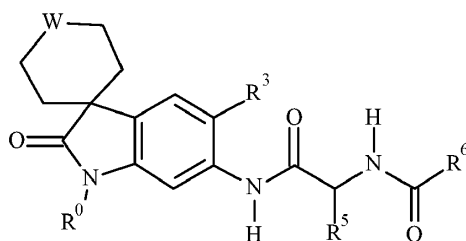
dialquil(C₁₋₆)amino.

Los ejemplos típicos de sustituyentes específicos en R⁷ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, etilo, isopropilo, *tert*-butilo, difluorometilo, trifluorometilo, fenilo, fluorofenilo, hidroxilo, hidroximetilo, oxo, metoxi, isopropoxi, *tert*-butoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilo, amino, aminometilo, aminoetilo, metilamino, *tert*-butilamino, dimetilamino, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, acetilamino, acetilaminoetilo, metoxycarbonilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, carboxi, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *tert*-butoxycarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos en R⁷ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, isopropilo, difluorometilo, trifluorometilo, oxo, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi y dimetilamino.

Los valores seleccionados de R⁷ incluyen fenilo, pirazolo[1,5-*a*]pirazinilo, benzoxazolilo, fluorobenzoxazolilo, metilbenzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, fluorobencimidazolilo, imidazo[1,2-*b*]piridazinilo, purinilo, piridinilo, cianopiridinilo, metilpiridinilo, metoxipiridinilo, piridazinilo, cloropiridazinilo, cianopiridazinilo, metilpiridazinilo, etilpiridazinilo, isopropilpiridazinilo, difluorometilpiridazinilo, trifluorometilpiridazinilo, metoxipiridazinilo, isopropoxipiridazinilo, difluorometoxipiridazinilo, dimetilaminopiridazinilo, cinolinilo, pirimidinilo, pirazinilo, metilpirazinilo y espiro[tetrahidropirani][oxoindol].

Una subclase de los compuestos de fórmula (IA) anterior está representada por los compuestos de fórmula (IIA) y sus sales farmacéuticamente aceptables:



(IIA)

en donde

W representa O, S, S(O), S(O)₂, S(O)(NH) o N-R¹⁷;

R¹⁷ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y

R⁰, R³, R⁵ y R⁶ son como se definen más arriba.

Típicamente, W representa O, S, S(O), S(O)₂ o N-R¹⁷.

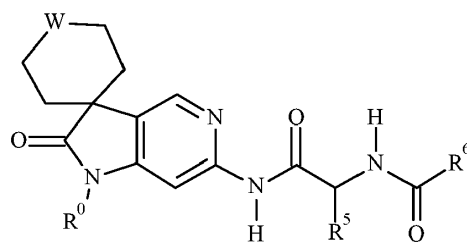
Idóneamente, W representa O, S o N-R¹⁷.

En una primera realización, W representa O. En una segunda realización, W representa S. En una tercera realización, W representa S(O). En una cuarta realización, W representa S(O)₂. En una quinta realización, W representa S(O)(NH). En una sexta realización, W representa N-R¹⁷.

Idóneamente, R¹⁷ representa hidrógeno o metilo.

En una primera realización, R¹⁷ representa hidrógeno. En una segunda realización, R¹⁷ representa alquilo C₁₋₆. En un primer aspecto de esa realización, R¹⁷ representa metilo.

Otra subclase de los compuestos de fórmula (IA) de más arriba está representada por los compuestos de fórmula (IIB) y sus sales farmacéuticamente aceptables:



(IIB)

en donde

W, R⁰, R⁵ y R⁶ son como se definen más arriba.

Los nuevos compuestos específicos de acuerdo con la presente invención incluyen cada uno de los compuestos cuya preparación se describe en los ejemplos adjuntos, y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención son beneficiosos para el tratamiento y/o la prevención de diversas dolencias humanas, incluidos los trastornos inflamatorios y autoinmunitarios.

Los compuestos según la presente invención son útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno patológico que está mediado por una citocina de tipo IL-17 proinflamatoria o está asociado a una mayor cantidad de una citocina de tipo IL-17 proinflamatoria. Generalmente, la afección patológica se selecciona del grupo que consiste en infecciones (víricas, bacterianas, micóticas y parasitarias), choque endotóxico asociado a una infección, artritis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis idiopática juvenil (AIJ) de inicio sistémico, lupus eritematoso sistémico (LES), asma, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias (COAD), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), lesión pulmonar aguda, enfermedad inflamatoria pélvica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Crohn, enteropatía inflamatoria, síndrome del colon irritable, colitis ulcerosa, enfermedad de Castleman, espondilitis anquilosante y otras espondiloartropatías, dermatomiositis, miocarditis, uveítis, exoftalmos, tiroiditis autoinmunitaria, enfermedad de Peyronie, enfermedad celíaca, enfermedad de la vesícula biliar, enfermedad pilonidal, peritonitis, psoriasis, dermatitis atópica, vasculitis, adherencias quirúrgicas, accidente cerebrovascular, diabetes autoinmunitaria, diabetes de tipo I, artritis de Lyme, meningoencefalitis, trastornos inflamatorios inmunomediados del sistema nervioso central y periférico, tal como la esclerosis múltiple y el síndrome de Guillain-Barré, otros trastornos autoinmunitarios, pancreatitis, traumatismo (cirugía), enfermedad de injerto contra huésped, rechazo de trasplantes, trastornos fibrosantes que incluyen fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis renal, esclerodermia o esclerosis sistémica, cáncer (tanto tumores sólidos tales como melanomas, hepatoblastomas, sarcomas, carcinomas de células escamosas, cánceres de células de transición, cánceres de ovario y neoplasias malignas hematológicas y, en concreto, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfática crónica, cáncer gástrico y cáncer de colon), enfermedades cardíacas que incluyen enfermedades isquémicas tales como infarto de miocardio así como aterosclerosis, coagulación intravascular, osteoclasia, osteoporosis, periodontitis, hipoclorhidria y dolor (particularmente dolor asociado con la inflamación).

En la solicitud de patente internacional WO 2009/089036 se da a conocer que los moduladores de la actividad de IL-17 pueden administrarse para inhibir o reducir la gravedad de los trastornos inflamatorios oculares, en concreto los trastornos inflamatorios de la superficie ocular, incluido el síndrome del ojo seco (DES). En consecuencia, los compuestos de acuerdo con la presente invención son útiles para el tratamiento y/o la prevención de un trastorno inflamatorio ocular mediado por la IL-17, en concreto un trastorno inflamatorio de la superficie ocular mediado por la IL-17 que incluye el síndrome del ojo seco. Los trastornos inflamatorios de la superficie ocular incluyen síndrome de ojo seco, queratoplastia penetrante, trasplante de córnea, trasplante lamelar o de espesor parcial, trasplante endotelial selectivo, neovascularización corneal, cirugía de queratoprotésica, afecciones inflamatorias de la superficie ocular de la córnea, trastornos de cicatrización conjuntival, afecciones autoinmunitarias oculares, síndrome de penfigoide, síndrome de Stevens-Johnson, alergia ocular, enfermedad ocular alérgica (atópica) grave, conjuntivitis y queratitis microbiana. Las categorías concretas del síndrome del ojo seco incluyen queratoconjuntivitis seca (KCS), síndrome de Sjögren, queratoconjuntivitis seca asociada al síndrome de Sjögren, queratoconjuntivitis seca no asociada al síndrome de Sjögren, queratitis seca, síndrome seco, xeroftalmia, trastorno de la película lagrimal, disminución de la producción de lágrimas, deficiencia de lagrimeo acuoso (ATD), disfunción de las glándulas de Meibomio y pérdida por evaporación.

Ilustrativamente, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno patológico seleccionado del grupo que consiste en artritis, artritis reumatoide, psoriasis, artritis psoriásica, artritis idiopática juvenil (AIJ) de inicio sistémico, lupus eritematoso sistémico (LES), asma, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, dermatitis atópica, esclerodermia, esclerosis sistémica, fibrosis pulmonar, enteropatías inflamatorias (que incluyen enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), espondilitis anquilosante y otras espondiloartropatías, cáncer y dolor (en concreto dolor asociado a la inflamación).

Idóneamente, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de la psoriasis, la artritis psoriásica o la espondilitis anquilosante.

En la presente invención también se da a conocer una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención como se describe anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden adoptar una forma adecuada para la administración oral, bucal, parenteral, nasal, tópica, oftálmica o rectal, o una forma adecuada para la administración por inhalación o insuflación.

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, comprimidos, pastillas o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); rellenos (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato de sodio); o humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio). Los comprimidos pueden recubrir mediante métodos bien conocidos en la técnica. Los preparados líquidos para la administración oral pueden adoptar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas se pueden preparar por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión, emulsionantes, vehículos no acuosos o conservantes. Los preparados también pueden contener sales tamponantes, saborizantes, colorantes o edulcorantes, según convenga.

Las preparaciones para administración oral pueden formularse idóneamente para ofrecer una liberación controlada del compuesto activo.

Para la administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o pastillas formuladas de manera convencional.

Los compuestos según la presente invención pueden formularse para la administración parenteral mediante inyección, p. ej., por inyección en bolo o infusión. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosis unitaria, p. ej., en ampollas de vidrio o envases multidosis, p. ej., viales de vidrio. Las composiciones para inyección pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes, conservantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo para la reconstitución con un vehículo adecuado, p. ej., agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos según la presente invención también se pueden formular como una preparación de efecto prolongado. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación o por inyección intramuscular.

Para la administración nasal o la administración por inhalación, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden administrarse cómodamente en forma de una presentación de rociador de aerosol para envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, p. ej., diclorodifluorometano, fluorotriclorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas o mezcla de gases adecuados.

Las composiciones pueden, si se desea, presentarse en un paquete o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contienen el principio activo. El envase o dispositivo dispensador puede ir acompañado de instrucciones de administración.

Para la administración tópica, los compuestos según la presente invención se pueden formular cómodamente en un ungüento adecuado que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos concretos incluyen, por ejemplo, aceite mineral, vaselina líquida, propilenglicol, polioxietileno, polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, los compuestos según la presente invención se pueden formular en una loción adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos concretos incluyen, por ejemplo, aceite mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, alcohol bencílico, 2-octildodecanol y agua.

Para la administración oftálmica, los compuestos según la presente invención pueden formularse cómodamente como suspensiones micronizadas en solución salina isotónica y estéril con el pH ajustado, con o sin un conservante tal como un bactericida o un fungicida, por ejemplo, nitrato fenilmercúrico, cloruro de benzalconio o acetato de clorhexidina. Como alternativa, para la administración oftálmica, los compuestos según la presente invención se pueden formular en un ungüento tal como la vaselina.

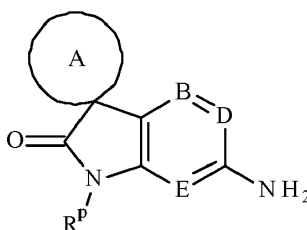
Para la administración rectal, los compuestos según la presente invención pueden formularse cómodamente como supositorios. Estos se pueden preparar mezclando el componente activo con un excipiente no irritante adecuado que

sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se derretirá en el recto para liberar el componente activo. Dichos materiales incluyen, por ejemplo, manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

La cantidad de un compuesto según la presente invención requerida para la profilaxis o el tratamiento de una afección concreta variará dependiendo del compuesto elegido y la afección del paciente a tratar. En general, sin embargo, las dosis diarias pueden oscilar entre alrededor de 10 ng/kg y 1000 mg/kg, normalmente de 100 ng/kg a 100 mg/kg, p. ej., de alrededor de 0,01 mg/kg a 40 mg/kg de peso corporal, para la administración oral o bucal, de alrededor de 10 ng/kg a 50 mg/kg de peso corporal para la administración parenteral, y de alrededor de 0,05 mg a alrededor de 1000 mg, p. ej., de alrededor de 0,5 mg a alrededor de 1000 mg, para la administración nasal o la administración por inhalación o insuflación.

Si se desea, se puede coadministrar un compuesto de acuerdo con la presente invención con otro agente farmacéuticamente activo, p. ej., una molécula antiinflamatoria.

Los compuestos de la fórmula (I) anterior pueden prepararse mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un ácido carboxílico de fórmula R^aCO_2H , o una de sus sales, p. ej., una sal de litio del mismo, con un compuesto de la fórmula (III):



(III)

en donde A, B, D, E y R^a son como se definen más arriba, y R^P corresponde al grupo R^0 como se define más arriba, o R^P representa un grupo protector de N; seguido, según sea necesario, por la retirada del grupo R^P protector de N.

Los grupos R^P protectores de N serán idóneamente *tert*-butoxicarbonilo (BOC), bencilo o 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM).

La reacción se lleva a cabo cómodamente en presencia de un agente de acoplamiento. Los agentes de acoplamiento adecuados incluyen hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio (HATU).

Cuando el compuesto (III) se hace reaccionar con un ácido carboxílico de fórmula R^aCO_2H , la reacción se lleva a cabo generalmente en presencia de una base. Las bases adecuadas incluyen aminas orgánicas, p. ej., una trialkilamina tal como *N,N*-diisopropiletilamina. La reacción se realiza cómodamente a temperatura ambiente en un solvente adecuado, p. ej., un éter cíclico tal como tetrahidrofurano, o un solvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilformamida, o un solvente clorado tal como diclorometano.

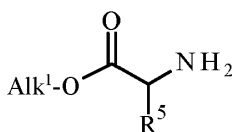
Cuando el compuesto (III) se hace reaccionar con la sal de litio de un ácido carboxílico de fórmula R^aCO_2H , la reacción se lleva a cabo generalmente a temperatura ambiente en un solvente adecuado, p. ej., un solvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilformamida.

Cuando el grupo R^P protector de N es BOC, la subsiguiente retirada del mismo puede efectuarse cómodamente mediante el tratamiento con un ácido, p. ej., un ácido mineral tal como el ácido clorhídrico, o un ácido orgánico tal como el ácido trifluoroacético.

Cuando el grupo R^P protector de N es bencilo, la subsiguiente retirada del mismo puede efectuarse cómodamente mediante la hidrogenación catalítica, normalmente mediante el tratamiento con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador de hidrogenación, p. ej., paladio sobre carbón vegetal.

Cuando el grupo R^P protector de N es SEM, la subsiguiente retirada del mismo puede efectuarse cómodamente mediante el tratamiento con una sal de fluoruro, p. ej., fluoruro de tetra-*n*-butilamonio; o por el tratamiento con un ácido, p. ej., un ácido mineral tal como el ácido clorhídrico, o un ácido orgánico tal como el ácido trifluoroacético.

Cuando R^a representa $-CH(R^5)N(H)C(O)R^6$, los intermedios de fórmula R^aCO_2H puede prepararse mediante un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) hacer reaccionar un ácido carboxílico de fórmula R^6-CO_2H con un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

en donde Alk¹ representa alquilo C₁₋₄, p. ej., metilo, y R⁵ y R⁶ son como se definen anteriormente; en las condiciones análogas a las descritas anteriormente para la reacción entre el compuesto (III) y un ácido carboxílico de fórmula R^aCO₂H; y (ii) saponificación del material resultante mediante el tratamiento con una base.

- 5 En cuanto a la reacción entre el compuesto (III) y un ácido carboxílico de fórmula R^aCO₂H, el agente de acoplamiento empleado en la etapa (i) puede ser idóneamente HATU.

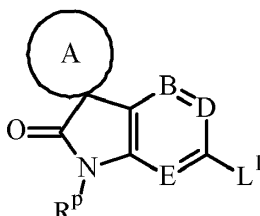
Como alternativa, el agente de acoplamiento puede ser 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatritioforinano, en cuyo caso la reacción generalmente puede llevarse a cabo en presencia de una base que puede incluir idóneamente aminas orgánicas, p. ej., una trialkilamina tal como *N,N*-diisopropiletilamina, o una base aromática tal como piridina. La reacción se realiza cómodamente a temperatura ambiente en un solvente adecuado, p. ej., un éster orgánico tal como acetato de etilo y/o un éter cíclico tal como tetrahidrofurano.

- 10 Como alternativa, el agente de acoplamiento puede ser una mezcla de hidrocloreto de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol, en cuyo caso la reacción puede llevarse a cabo generalmente en presencia de una base, p. ej., una amina orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina. La reacción se realiza cómodamente a temperatura ambiente en un solvente adecuado, p. ej., un solvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilformamida.

La reacción de saponificación en la etapa (ii) generalmente se efectuará mediante el tratamiento con una base. Las bases adecuadas incluyen hidróxidos inorgánicos, p. ej., un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de litio. Cuando se emplea el hidróxido de litio en la etapa (ii) del procedimiento anterior, el producto puede ser la sal de litio del ácido carboxílico de la fórmula R^aCO₂H.

- 20 La etapa (ii) se efectúa cómodamente a temperatura ambiente en agua y un solvente orgánico adecuado, p. ej., un éter cíclico tal como tetrahidrofurano, opcionalmente mezclado con un alcohol C₁₋₄ tal como el metanol.

En otro procedimiento, los compuestos de la fórmula (I) anterior pueden prepararse mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar una amida de la fórmula R^aCONH₂ con un compuesto de fórmula (V):



(V)

- 25 en donde A, B, D, E, R^a y R^p son como se definen más arriba, y L¹ representa un grupo saliente adecuado; en presencia de un catalizador de metal de transición; seguido, según sea necesario, por la retirada del grupo R^p protector de *N*.

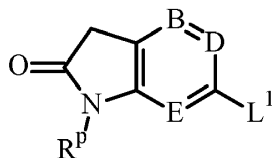
El grupo saliente L¹ es idóneamente un átomo de halógeno, p. ej., cloro o bromo.

- 30 El catalizador de tipo metal de transición es idóneamente metanosulfonato de [(2-di-*tert*-butilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (tBuBrettPhos Pd G3), en cuyo caso la reacción se realizará generalmente en presencia de 2-(di-*tert*-butilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-3,6-dimetoxi-1,1'-bifenilo (tBuBrettPhos). La reacción se lleva a cabo cómodamente a una temperatura elevada en presencia de una base, p. ej., una base inorgánica tal como carbonato de potasio, en un solvente adecuado, p. ej., un alcohol inferior tal como *tert*-butanol.

- 35 Como alternativa, el catalizador de metal de transición puede ser idóneamente tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), en cuyo caso la reacción generalmente se realizará en presencia de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (XPhos) o 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos). La reacción se lleva a cabo cómodamente a una temperatura elevada en presencia de una base, p. ej., una sal de carbonato tal como carbonato de potasio o carbonato de cesio, en un solvente adecuado, p. ej., un éter cíclico tal como 1,4-dioxano, o un alcohol C₁₋₆ tal como *tert*-butanol.

Los intermedios de la fórmula (V) anterior pueden prepararse haciendo reaccionar el α,ω-dihaloalcano apropiado con

un compuesto de fórmula (VI):

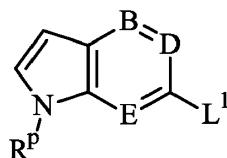


(VI)

en donde B, D, E, L¹ y R^p son como se definen más arriba.

- 5 La reacción se realiza generalmente en presencia de una base, p. ej., una base inorgánica tal como el carbonato de cesio. La reacción se llevará a cabo cómodamente a temperatura ambiente o temperatura elevada, según corresponda, en un solvente adecuado, p. ej., un solvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilformamida, o un solvente carbonílico tal como acetona, o un solvente de tipo sulfóxido tal como dimetilsulfóxido.

Los intermedios de la fórmula (VI) anteriores se pueden preparar mediante un procedimiento de dos etapas a partir de un compuesto de fórmula (VII):



(VII)

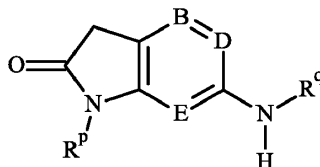
10 en donde B, D, E, L¹ y R^p son como se definen anteriormente; cuyo procedimiento comprende los siguientes etapas:

- (i) tratamiento del compuesto (VII) con tribromuro de piridinio o *N*-bromosuccinimida; y
(ii) tratamiento del derivado 3,3-dibromo-2-oxoindolina así obtenido con zinc metálico.

- 15 La etapa (i) se lleva a cabo cómodamente a temperatura ambiente en un solvente adecuado, p. ej., un éter cíclico tal como 1,4-dioxano, o un alcohol C₁₋₄ tal como *tert*-butanol, típicamente mezclado con agua.

La etapa (ii) se lleva a cabo cómodamente en presencia de cloruro de amonio a una temperatura elevada en un solvente adecuado, p. ej., un solvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilformamida, o un éter cíclico tal como tetrahidrofurano. Como alternativa, la etapa (ii) se puede realizar en ácido acético a temperatura ambiente en un solvente adecuado, p. ej., un éter cíclico tal como el tetrahidrofurano.

- 20 De manera similar, los intermedios de la fórmula (III) anterior pueden prepararse haciendo reaccionar el α,ω-dihaloalcano apropiado con un compuesto de fórmula (VI-A):



(VI-A)

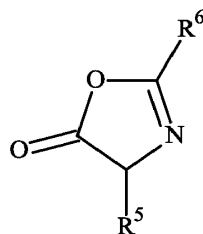
- 25 en donde B, D, E y R^p son como se definen más arriba, y R^q representa hidrógeno o un grupo protector de *N*; en las condiciones análogas a las descritas anteriormente para la reacción de un α,ω-dihaloalcano con un compuesto de la fórmula (VI); seguido, en su caso, de la retirada del grupo o grupos protectores de *N* R^p y/o R^q.

El grupo R^q protector de *N* será idóneamente *tert*-butoxicarbonilo (BOC).

Cuando el grupo R^q protector de *N* es BOC, la subsiguiente retirada del mismo puede efectuarse cómodamente mediante el tratamiento con un ácido, p. ej., un ácido mineral tal como el ácido clorhídrico, o un ácido orgánico como el ácido trifluoroacético.

- 30 En otro procedimiento, los compuestos de la fórmula (IA) anterior pueden prepararse mediante un procedimiento que

comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III) como se define anteriormente con un compuesto de fórmula (VIII):

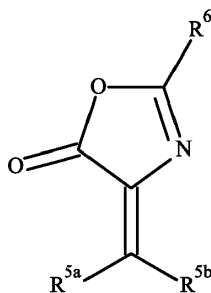


(VIII)

5 en donde R^5 y R^6 son como se definen anteriormente; seguido, según sea necesario, por la retirada del grupo protector de *N* R^p .

La reacción entre los compuestos (III) y (VIII) se realizará generalmente en presencia de ácido acético. La reacción se lleva a cabo cómodamente a una temperatura elevada en un solvente adecuado, p. ej., un éter cíclico tal como el tetrahidrofurano.

10 De manera similar, los compuestos de la fórmula (IF) anterior pueden prepararse mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III) como se definió anteriormente con un compuesto de fórmula (IX):



(IX)

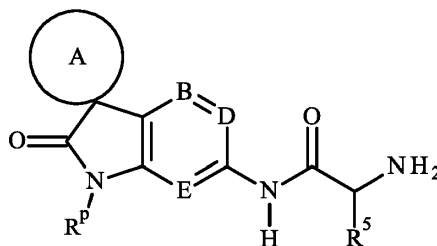
15 en donde R^{5a} , R^{5b} y R^6 son como se definen anteriormente; en las condiciones análogas a las descritas anteriormente para la reacción entre los compuestos (III) y (VIII); seguido, según sea necesario, por la retirada del grupo R^p protector de *N*.

Cuando los correspondientes valores de R^5 , R^{5a} y R^{5b} lo permiten, se puede obtener un intermedio de fórmula (VIII) a partir del correspondiente intermedio de fórmula (IX) mediante la hidrogenación catalítica convencional.

Los intermedios de la fórmula (IX) anterior se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula $R^{5a}C(O)R^{5b}$ con un compuesto de la fórmula (VIII) como se define anteriormente en la que R^5 representa un hidrógeno.

20 La reacción se ejecuta cómodamente tratando los reactivos con tetracloruro de titanio; seguido por el tratamiento del material resultante con piridina.

En otro procedimiento, los compuestos de la fórmula (IA) anterior pueden prepararse mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un ácido carboxílico de fórmula R^6-CO_2H con un compuesto de fórmula (X):



(X)

25 en donde A, B, D, E, R^p , R^5 y R^6 son como se definen anteriormente; en las condiciones análogas a las descritas

anteriormente para la reacción entre el compuesto (III) y un ácido carboxílico de la fórmula R^aCO_2H ; seguido, según sea necesario, por la retirada del grupo R^p protector de N .

- 5 De manera similar, los compuestos de la fórmula (IA) anterior en la que R^6 representa $-NR^{6a}R^{6b}$ pueden prepararse mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un derivado de carbamato de la fórmula $L^2-C(O)NR^{6a}R^{6b}$, en donde L^2 representa un grupo saliente adecuado, con un compuesto de la fórmula (X) como se define anteriormente; seguido, según sea necesario, por la retirada del grupo R^p protector de N .

El grupo saliente L^2 es idóneamente un átomo de halógeno, p. ej., cloro; o L^2 es idóneamente fenoxi.

- 10 Cuando L^2 es un átomo de halógeno, la reacción se lleva a cabo cómodamente a temperatura ambiente en presencia de una base, p. ej., una amina orgánica tal como trietilamina, en un solvente adecuado, p. ej., un solvente clorado como el diclorometano.

Cuando L^2 es fenoxi, la reacción se lleva a cabo cómodamente a una temperatura elevada en presencia de 4-(dimetilamino)piridina, en un solvente adecuado, p. ej., un solvente de nitrilo tal como acetonitrilo.

- 15 De manera similar, los compuestos de la fórmula (IA) anterior en la que R^6 representa $-OR^{6c}$ pueden prepararse mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula $L^3-C(O)OR^{6c}$, en donde L^3 representa un grupo saliente adecuado, con un compuesto de la fórmula (X) como se define anteriormente; seguido, según sea necesario, por la retirada del grupo R^p protector de N .

El grupo saliente L^3 es idóneamente un átomo de halógeno, p. ej., cloro.

- 20 La reacción se lleva a cabo cómodamente a temperatura ambiente en presencia de una base, p. ej., una amina orgánica tal como trietilamina, normalmente mezclada con piridina, en un solvente adecuado, p. ej., un éter cíclico tal como tetrahidrofurano.

En otro procedimiento, los compuestos de la fórmula (IB) anterior pueden prepararse mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (X) como se define anteriormente con un compuesto de la fórmula $L^4-SO_2R^6$, en donde R^6 es como se define más arriba, y L^4 representa un grupo saliente adecuado; seguido, según sea necesario, por la retirada del grupo R^p protector de N .

- 25 El grupo saliente L^4 es idóneamente un átomo de halógeno, p. ej., cloro.

La reacción se lleva a cabo cómodamente a temperatura ambiente en presencia de una base, p. ej., una amina orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina, en un solvente adecuado, p. ej., un solvente clorado como el diclorometano.

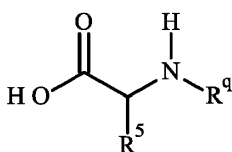
- 30 En otro procedimiento, los compuestos de la fórmula (IC) anterior pueden prepararse mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (X) como se define anteriormente con un compuesto de la fórmula L^5-R^7 , en donde R^7 es como se define más arriba, y L^5 representa un grupo saliente adecuado; seguido, según sea necesario, por la retirada del grupo R^p protector de N .

El grupo saliente L^5 es idóneamente un átomo de halógeno, p. ej., cloro o bromo.

- 35 La reacción se lleva a cabo cómodamente en presencia de una base. Las bases adecuadas incluyen aminas orgánicas, p. ej., una trialkilamina tal como *N,N*-diisopropiletilamina. La reacción se realiza normalmente a una temperatura elevada en un solvente adecuado, p. ej., un éter cíclico tal como 1,4-dioxano.

- 40 Como alternativa, la reacción se puede realizar en presencia de un catalizador de tipo metal de transición. Los catalizadores de tipo metal de transición adecuados para usar en este procedimiento incluyen el metanosulfonato de [(2-di-*tert*-butilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (tBuBrettPhos PdG3). La reacción se lleva a cabo cómodamente a una temperatura elevada en presencia de una base, p. ej., una base inorgánica tal como el *tert*-butóxido de potasio, en un solvente o mezcla de solventes adecuados. El solvente o solventes pueden seleccionarse idóneamente de un éter cíclico tal como 1,4-dioxano y un solvente de tipo sulfóxido tal como dimetilsulfóxido.

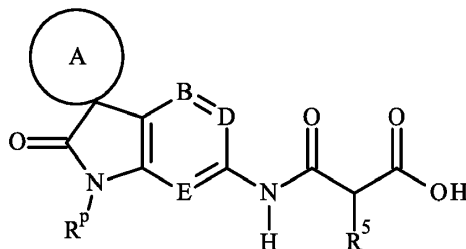
- 45 Los intermedios de la fórmula (X) anterior pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (III) como se define anteriormente con un compuesto de fórmula (XI), o una de sus sales, p. ej., una sal de litio del mismo:



(XI)

en donde R^5 y R^q son como se definen anteriormente; en las condiciones análogas a las descritas anteriormente para la reacción entre el compuesto (III) y un ácido carboxílico de la fórmula R^qCO_2H ; seguido, según sea necesario, por la retirada del grupo R^q protector de N .

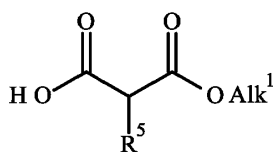
- 5 En otro procedimiento, los compuestos de la fórmula (ID) anterior pueden prepararse mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula R^7-NH_2 con un compuesto de fórmula (XII):



(XII)

en donde A, B, D, E, R^P , R^5 y R^7 son como se definen anteriormente; en las condiciones análogas a las descritas anteriormente para la reacción entre el compuesto (III) y un ácido carboxílico de fórmula R^qCO_2H ; seguido, según sea necesario, por la retirada del grupo R^P protector de N .

- 10 Los intermedios de la fórmula (XII) anterior pueden prepararse mediante un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III) como se define anteriormente con un compuesto de la fórmula (XIII), o una de sus sales, p. ej., una sal de litio del mismo:



(XIII)

- 15 en donde R^5 y Alk^1 son como se definen anteriormente; en las condiciones análogas a las descritas anteriormente para la reacción entre el compuesto (III) y un ácido carboxílico de fórmula R^qCO_2H ; y (ii) saponificación del material resultante mediante el tratamiento con una base.

- La reacción de saponificación en la etapa (ii) generalmente se efectuará mediante el tratamiento con una base. Las bases adecuadas incluyen hidróxidos inorgánicos, p. ej., un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de litio. Cuando se emplea hidróxido de litio en la etapa (ii) del procedimiento anterior, el producto puede ser la sal de litio del ácido carboxílico de la fórmula (XII).

- La etapa (ii) se ejecuta cómodamente a temperatura ambiente en agua y un solvente orgánico adecuado, p. ej., un alcohol C_{1-4} tal como el etanol.

- 25 Cuando no estén disponibles comercialmente, los materiales de partida de las fórmulas (IV), (VI-A), (VII), (XI) y (XIII) pueden prepararse por métodos análogos a los descritos en los ejemplos adjuntos, o por métodos estándares bien conocidos en la técnica.

- Se entenderá que cualquier compuesto de la fórmula (I) obtenido inicialmente a partir de cualquiera de los procedimientos anteriores puede, cuando sea apropiado, elaborarse posteriormente en un compuesto adicional de la fórmula (I) mediante las técnicas conocidas en la técnica. A modo de ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) que comprende un resto N-BOC (en donde BOC es una abreviatura de *tert*-butoxicarbonilo) puede convertirse en el compuesto correspondiente que comprende un resto N-H por tratamiento con un ácido, p. ej., un ácido mineral tal como el ácido clorhídrico, o un ácido orgánico tal como el ácido trifluoroacético.

- Un compuesto de la fórmula (I) que comprende un resto amino ($-NH_2$) puede acilarse, p. ej., acetilarse, por tratamiento con un haluro de acilo adecuado, p. ej., cloruro de acetilo, normalmente en presencia de una base, p. ej., una base orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina.

- 35 Un compuesto que contiene un resto N-H puede alquilarse, p. ej., metilarse, por tratamiento con el haluro de alquilo apropiado, p. ej., yodometano, normalmente a temperatura ambiente en presencia de una base, p. ej., hidruro de sodio, en un solvente adecuado, p. ej., un solvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilformamida.

Un compuesto de la fórmula (I) en donde R^3 es hidrógeno se puede convertir en el compuesto correspondiente en el

que R³ es fluoro por tratamiento con Selectfluor™.

Un compuesto de la fórmula (I) en donde R³ es hidrógeno se puede convertir en el compuesto correspondiente en el que R³ es cloro por tratamiento con la *N*-clorosuccinimida, normalmente en presencia de ácido acético.

5 Cuando los correspondientes valores de R⁵, R^{5a} y R^{5b} lo permiten, se puede obtener un compuesto de la fórmula (IA) a partir del correspondiente compuesto de la fórmula (IF) mediante la hidrogenación catalítica convencional, p. ej., por tratamiento con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador de hidrogenación tal como paladio sobre carbón vegetal.

10 Un compuesto que contiene el resto -S- puede convertirse en el correspondiente compuesto que contiene el resto -S(O)- mediante el tratamiento con el ácido 3-cloroperoxibenzoico. Asimismo, un compuesto que contiene el resto -S- o -S(O)- puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene el resto -S(O)₂- por tratamiento con el ácido 3-cloroperoxibenzoico.

Un compuesto que contiene el resto -S- puede convertirse en el correspondiente compuesto que contiene el resto -S(O)(NH)- mediante tratamiento con carbamato de amonio y (diacetoxiyodo)benceno.

15 Cuando se obtiene una mezcla de productos a partir de cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de compuestos según la invención, el producto deseado puede separarse de la misma en una etapa apropiada mediante los métodos convencionales tales como HPLC preparativa; o cromatografía en columna utilizando, por ejemplo, sílice y/o alúmina junto con un sistema solvente apropiado.

20 Cuando los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos según la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales. En concreto, cuando se desea obtener un enantiómero concreto de un compuesto de la fórmula (I), éste puede producirse a partir de una mezcla correspondiente de enantiómeros utilizando cualquier procedimiento convencional adecuado para la resolución de enantiómeros. Así, por ejemplo, los diastereoisómeros derivados, p. ej. sales, pueden producirse por la reacción de una mezcla de enantiómeros de la fórmula (I), p. ej. un racemato, y un compuesto quiral apropiado, p. ej., una base quiral. Los diastereoisómeros pueden luego separarse por cualquier medio cómodo, por ejemplo, por cristalización, y recuperarse el enantiómero deseado, p. ej., por tratamiento con un ácido en el caso de que el diastereoisómero sea una sal. En otro procedimiento de resolución, un racemato de la fórmula (I) puede separarse usando la HPLC quiral. Además, si se desea, se puede obtener un enantiómero concreto usando un intermedio quiral apropiado en uno de los procedimientos descritos anteriormente. Como alternativa, se puede obtener un enantiómero concreto realizando una biotransformación enzimática específica del enantiómero, p. ej., una hidrólisis de éster usando una esterasa, y luego purificando solo el ácido hidrolizado enantioméricamente puro y dejar el éster opuesto sin reaccionar. La cromatografía, la retrocristalización y otros procedimientos de separación convencionales también se pueden usar con productos intermedios o finales cuando se desea obtener un isómero geométrico concreto de la invención.

35 Durante cualquiera de las secuencias sintéticas anteriores, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas involucradas. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, ed. PGM Wuts, John Wiley & Sons, 5.^a edición, 2014. Los grupos protectores se pueden retirar con comodidad en cualquier etapa posterior utilizando los métodos conocidos en la técnica.

40 Los compuestos de acuerdo con esta invención inhiben potentemente la capacidad de la IL-17A para unirse al IL-17RA. Cuando se comprueban en el ensayo FRET de IL-17 descrito a continuación, los compuestos de la presente invención exhiben un valor de CI₅₀ de 10 µM o menos, generalmente de 5 µM o menos, normalmente de 1 µM o menos, típicamente de 500 nM o menos, idóneamente de 100 nM o menos, idealmente de 50 nM o menos, y preferiblemente de 25 nM o menos (el experto apreciará que una cifra más baja de CI₅₀ denota un compuesto más activo).

45 Además, ciertos compuestos de acuerdo con esta invención inhiben potentemente la liberación de la IL-6 inducida por la IL-17 desde los fibroblastos dérmicos humanos. De hecho, cuando se comprueban en el ensayo con la línea celular HDF que se describe a continuación, los compuestos de la presente invención exhiben un valor de CI₅₀ de 10 µM o menos, generalmente de 5 µM o menos, normalmente de 1 µM o menos, típicamente de 500 nM o menos, idóneamente de 100 nM o menos, idealmente de 50 nM o menos, y preferiblemente de 25 nM o menos (como antes, el experto apreciará que una cifra más baja de CI₅₀ denota un compuesto más activo).

Ensayo de FRET de la IL-17

El propósito de este ensayo es comprobar la capacidad que tienen los compuestos para interrumpir la interacción entre la IL-17A y el receptor A de la IL-17 soluble (IL-17RA). En este ensayo se mide la capacidad de un compuesto para inhibir la unión de la IL-17A al IL-17RA.

55 Se expresó una construcción IL-17AA-TEV-Fc humana en un sistema de células CHO SXE y se purificó mediante cromatografía con proteína A y exclusión por tamaños. La proteína se marcó con un colorante AlexaFluor 647 reactivo

con las aminas (Thermo Fisher #A20006), según las instrucciones del fabricante.

Se expresó el IL-17RA (33-317)-HKH-TEV-Fc soluble en un sistema de células Expi HEK293 y se purificó mediante cromatografía con proteína A y exclusión por tamaños. La etiqueta Fc se escindió mediante TEV, produciendo el IL-17RA (33-317)-HKH, y la proteína se marcó con terbio reactivo con las aminas (Thermo Fisher #PV3581).

- 5 En el tampón de ensayo [PBS de Dulbecco (Sigma n.º 14190-094), P20 al 0,05 % (Thermo Scientific n.º 28320), 1 mg/ml de BSA (Sigma n.º A2153-500G)] se prepararon las siguientes soluciones:

Para el ensayo de la IL-17A

- IL-17A-Fc-AF647 a 5 nM
- IL-17RA-HKH-Tb a 5 nM

- 10 Los compuestos se diluyeron en serie en DMSO antes de recibir una dilución acuosa en una placa de dilución de 384 pocillos (Greiner #781281), para dar una solución de DMSO al 25 %.

Se añadió la IL-17A (10 µl) a una placa de ensayo negra de bajo volumen (Costar #4511) y se transfirió el compuesto diluido (5 µl) desde la placa de dilución acuosa. Se permitió que la citocina y el compuesto se incubaran durante 1 h, luego se le añadió el IL-17RA (10 µl). Las placas se envolvieron en papel de aluminio y se incubaron a temperatura ambiente durante 18-20 h con agitación suave (<400 rpm) antes de leerlas en un lector de placas Perkin Elmer Envision (excitación: 330 nm; emisión 615/645 nm).

- 15

Las concentraciones finales del ensayo fueron IL-17A-AF647 2 nM e IL-17RA-Tb 2 nM, DMSO al 5 %.

Cuando se comprobaron en el ensayo de FRET de IL-17, se encontró que todos los compuestos de los ejemplos adjuntos exhibían unos valores de CI_{50} de 10 µM o mejores.

- 20 Cuando se comprueban en el ensayo de FRET de IL-17, los compuestos de los ejemplos adjuntos exhiben valores de CI_{50} generalmente en el margen de aproximadamente 0,01 nM a aproximadamente 10 µM, normalmente en el margen de aproximadamente 0,01 nM a aproximadamente 5 µM, típicamente en el margen de aproximadamente 0,01 nM a aproximadamente 1 µM, idóneamente en el margen de aproximadamente 0,01 nM a aproximadamente 500 nM, apropiadamente en el margen de aproximadamente 0,01 nM a aproximadamente 100 nM, idealmente en el margen de aproximadamente 0,01 nM a aproximadamente 50 nM, y preferiblemente en el margen de aproximadamente 0,01 nM a aproximadamente 25 nM.

Inhibición de la liberación de IL-6 inducida por la IL-17A desde la línea celular de fibroblastos dérmicos

- 30 El propósito de este ensayo es comprobar la capacidad de neutralización que tienen las proteínas de tipo IL-17 en un sistema de células primarias humanas. La estimulación de los fibroblastos dérmicos humanos (HDF) normales con la IL-17 sola produce solo una señal muy débil, pero en combinación con otras citocinas, tales como el $TNF\alpha$, se puede observar un efecto sinérgico en la producción de las citocinas inflamatorias, es decir, la IL-6.

- 35 Los HDF se estimularon con la IL-17A (50 pM) en combinación con el $TNF\alpha$ (25 pM). A continuación, se midió la respuesta de la IL-6 resultante utilizando un kit de FRET homogéneo de resolución temporal de Cisbio. El kit utiliza dos anticuerpos monoclonales, uno marcado con Eu-Cryptate (donante) y el segundo con d2 o XL665 (aceptor). La intensidad de la señal es proporcional a la concentración de IL-6 presente en la muestra (la relación se calcula con $665/620 \times 104$).

En este ensayo se mide la capacidad que tiene un compuesto para inhibir la liberación de la IL-6 inducida por la IL-17 desde los fibroblastos dérmicos humanos.

- 40 Las células de HDF (Sigma #106-05n) se cultivaron en medios completos (DMEM + FCS al 10% + L-glutamina a 2 mM) y se mantuvieron en un matraz de cultivo de tejidos usando las técnicas estándares. Las células se recogieron del matraz de cultivo de tejidos en la mañana del ensayo usando TrypLE (Invitrogen #12605036). El TrypLE se neutralizó utilizando el medio completo (45 ml) y las células se centrifugaron a $300 \times g$ durante 3 min. Las células se resuspendieron en el medio completo (5 ml) contadas y ajustadas a una concentración de $3,125 \times 10^4$ células/ml antes de agregarse a la placa de ensayo de 384 pocillos (Corning #3701) a 40 µl por pocillo. Las células se dejaron durante un mínimo de 3 h, a 37 °C/5 % de CO_2 , para adherirse a la placa.

- 45 Los compuestos se diluyeron en serie en DMSO antes de recibir una dilución acuosa en una placa de dilución de 384 pocillos (Greiner #781281), donde se transfirieron 5 µl desde la placa de titulación a 45 µl del medio completo y se mezclaron para dar una solución que contenía el DMSO al 10 %.

- 50 Se prepararon mezclas de las citocinas $TNF\alpha$ e IL-17 en medio completo hasta la concentración final de $TNF\alpha$ a 25 pM/IL-17A a 50 pM, luego se agregaron 30 µl de la solución a una placa de reactivo de 384 pocillos (Greiner #781281).

Se transfirieron 10 µl desde la placa de dilución acuosa a la placa de reactivos que contenía 30 µl de las citocinas

diluidas, para dar una solución de DMSO al 2,5 %. Los compuestos se incubaron con las mezclas de citocinas durante 1 h a 37 °C. Después de la incubación, se transfirieron 10 µl a la placa de ensayo para obtener una solución de DMSO al 0,5 %, luego se incubó durante 18-20 h a 37 °C/5 % de CO₂.

5 A partir del kit Cisbio de FRET de IL-6 (Cisbio #62IL6PEB) se diluyeron criptato de europio y Alexa 665 en el tampón de reconstitución y se mezclaron a 1:1, según el prospecto del kit. A una placa blanca de 384 pocillos de bajo volumen (Greiner #784075) se le añadieron reactivos de FRET (10 µl), luego se transfirió el sobrenadante (10 µl) desde la placa de ensayo a la placa de reactivos de Greiner. La mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 3 h con agitación suave (<400 rpm) antes de leerla en un lector de placas Synergy Neo 2 (excitación: 330 nm; emisión: 615/645 nm).

10 Cuando se comprobaron en el ensayo anterior, se encontró que los compuestos de los ejemplos adjuntos exhibían valores de CI₅₀ de 10 µM o mejores.

15 Cuando se comprueban en el ensayo anterior, los compuestos de los ejemplos adjuntos exhiben valores de CI₅₀ generalmente en el margen de aproximadamente 0,01 nM a aproximadamente 10 µM, normalmente en el margen de aproximadamente 0,01 nM a aproximadamente 5 µM, típicamente en el margen de aproximadamente 0,01 nM a aproximadamente 1 µM, idóneamente en el margen de aproximadamente 0,01 nM a aproximadamente 500 nM, apropiadamente en el margen de aproximadamente 0,01 nM a aproximadamente 100 nM, idealmente en el margen de aproximadamente 0,01 nM a aproximadamente 50 nM, y preferiblemente en el margen de aproximadamente 0,01 nM a aproximadamente 25 nM.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de compuestos según la invención.

Ejemplos

20 Abreviaturas

DCM:	diclorometano	DMF:	<i>N,N</i> -dimetilformamida
MeOH:	metanol	THF:	tetrahidrofurano
DMSO:	dimetilsulfóxido	DIPEA:	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
EtOH:	etanol	EtOAc:	acetato de etilo
NBS:	<i>N</i> -bromosuccinimida	NCS:	<i>N</i> -clorosuccinimida
TFA:	ácido trifluoroacético	HOBt:	1-hidroxibenzotriazol
SEM-Cl:	Cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo		
EDCI.HCl:	Hidrocloreto de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N</i> -etilcarbodiimida		
HATU:	Hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio		
Selectfluor™:	bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano		
PD ₂ (dba) ₃ :	tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)		
XPhos:	2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo		
Xantphos:	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno		
tBuBrettPhos Pd G3:	metanosulfonato de [(2-di- <i>tert</i> -butilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II)		
h	hora	t.a.:	temperatura ambiente
M:	masa	TR:	tiempo de retención
HPLC:	Cromatografía líquida de alta resolución		
LCMS:	Espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida		
ES+:	Ionización positiva por electropulverización		

Condiciones analíticas

Los compuestos se nombraron con la ayuda de ACD/Name Batch (Network), versión 11.01 y/o Accelrys Draw 4.2 y/o Elemental, Dotmatics y/o Chemaxon.

25 Todas las reacciones en las que intervinieron reactivos sensibles al aire o a la humedad se realizaron en una atmósfera de nitrógeno con solventes secos y material de vidrio.

Los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro Bruker Avance III HD a 500 MHz, 400 MHz, 300 MHz o 250 MHz.

Las rotaciones ópticas específicas se midieron usando un polarímetro Rudolph Research Analytical Autopol 1, S2 Serial 32026.

- 5 La **uPLC-MS** se realizó en un sistema Waters Acquity UPLC acoplado a un detector Waters Acquity PDA, un detector ELS y un MSD (Barrido positivo: 150-850).

Método 1

Columna de Phenomenex Kinetex-XB, C18 2,1 × 100 mm, 1,7 µm

Fase móvil A:	ácido fórmico al 0,1 % en agua	
Fase móvil B:	ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo	
Programa de gradiente:	Velocidad de flujo de 0,6 ml/min; temperatura de la columna de 40 °C	
Tiempo	A%	B%
0,00	95,00	5,00
5,30	0,00	100,0
5,80	0,00	100,0
5,82	95,00	5,00

10 **Método 2**

Columna de Waters UPLC® CSH™ C18, 2,1 mm × 100 mm, 1,7 µm

Fase móvil A:	bicarbonato de amonio a 2 mM ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio	
Fase móvil B:	acetonitrilo	
Programa de gradiente:	Velocidad de flujo de 0,6 ml/min; temperatura de la columna de 40 °C	
Tiempo	A%	B%
0,00	95,00	5,00
5,30	0,00	100,0
5,80	0,00	100,0
5,82	95,00	5,00

HPLC-MS

1. Realizado en un sistema Shimadzu LCMS-2010EV acoplado a los detectores SPD-M20A PDA y PL 2100.

15 **Método 3**

Columna de Phenomenex Kinetex Core-Shell C8 50 × 2,1 mm, 5 µm, protegida por la columna de Phenomenex 'Security Guard'

Fase móvil A:	ácido fórmico al 0,1 % en agua	
Fase móvil B:	ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo	
Programa de gradiente:	Velocidad de flujo de 1,2 ml/min; temperatura de la columna de 40 °C	
Tiempo	A%	B%
0,00	95,00	5,00
1,20	0,00	100,0
1,30	0,00	100,0
1,31	95,00	5,00

Método 4

Columna de Waters Atlantis dC18 (2,1 × 100 mm, 3 µm)

Fase móvil A:	ácido fórmico al 0,1 % en agua	
Fase móvil B:	ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo	
Programa de gradiente:	Velocidad de flujo de 0,6 ml/min; temperatura de la columna de 40 °C	
Tiempo	A%	B%
0,00	95,00	5,00
5,00	0,00	100,0
5,40	0,00	100,0
5,42	95,00	5,00

- 5 **2.** Realizado en un sistema LCMS de Agilent 1200-6120 acoplado a un espectrómetro de masas (ES) Detection (de 230 a 400 nm y 215 nm) y Mass Spect Detection de Agilent 6120 de 120 a 800 *m/z*.

Método 5

Columna X-Bridge C18 de Waters 2,1 × 20 mm, 2,5 µm

Fase móvil A:	formiato de amonio a 10 mM en agua + ácido fórmico al 0,1 %	
Fase móvil B:	acetonitrilo + agua al 5 % + ácido fórmico al 0,1 %	
Programa de gradiente:	Velocidad de flujo de 1 ml/min	
Tiempo	A%	B%
0,00	94,00	6,00
1,50	5,00	95,00
2,25	5,00	95,00
2,50	94,00	6,00

10 **Método 6**

Columna X-Bridge C18 de Waters 2,1 × 20 mm, 2,5 µm

Fase móvil A:	formiato de amonio a 10 mM en agua + solución de amoníaco al 0,1 %	
Fase móvil B:	acetonitrilo + agua al 5 % + solución de amoníaco al 0,1 %	
Programa de gradiente:	velocidad de flujo de 1 ml/min	
Tiempo	A%	B%
0,00	96,00	4,00
4,00	5,00	95,00
5,00	5,00	95,00
5,10	96,00	4,00

Método 7

Columna X-Bridge C18 de Waters 2,1 × 20 mm, 2,5 µm

Fase móvil A:	formiato de amonio a 10 mM en agua + solución de amoníaco al 0,1 %	
Fase móvil B:	acetonitrilo + agua al 5 % + solución de amoníaco al 0,1 %	

Programa de gradiente:	velocidad de flujo de 1 ml/min	
Tiempo	A%	B%
0,00	96,00	4,00
1,50	5,00	95,00
2,25	5,00	95,00
2,50	96,00	4,00

Purificación automatizada por HPLC de fase inversa preparativa

1. Realizada utilizando un sistema de Gilson con una bomba Gilson 306, un autoinyector Gilson 215, un recolector de fracciones Gilson 215 y un detector de UV Gilson 156.

5 **Método 8**

Columna X-Bridge C18 de Waters 30 × 100 mm, 5 µm

Fase móvil A:	agua + solución de amoníaco al 0,2 %	
Fase móvil B:	acetonitrilo + solución de amoníaco al 0,2 %	
Programa de gradiente:	velocidad de flujo de 40 ml/min	
Tiempo	A%	B%
0,00	95	5
2,00	95	5
2,50	75	25
16,50	35	65
17,00	0	100
19,00	0	100
19,50	95	5

2. Realizado utilizando un sistema de Gilson con una bomba Gilson 331 y 332, un autoinyector Gilson GX281, un recolector de fracciones Gilson GX281 y un detector UV Gilson 159.

10 **Método 9**

Columna X-Bridge C18 de Waters 30 × 100 mm, 10 µm

Fase móvil A:	agua + solución de amoníaco al 0,2 %	
Fase móvil B:	acetonitrilo + solución de amoníaco al 0,2 %	
Programa de gradiente:	velocidad de flujo de 40 ml/min	
Tiempo	A%	B%
0,00	70	30
0,55	70	30
11,00	5	95
13,10	5	95
13,31	70	30

Método 10

Columna X-Bridge C18 de Waters 30 × 100 mm, 10 µm

Fase móvil A:	agua + solución de amoníaco al 0,2 %	
Fase móvil B:	acetonitrilo + solución de amoníaco al 0,2 %	
Programa de gradiente:	velocidad de flujo de 40 ml/minuto	
Tiempo	A%	B%
0,00	90	10
0,55	90	10
14,44	5	95
16,55	5	95
16,75	90	10

Método 11

Columna Sunfire C18 de Waters 30 × 100 mm, 10 µm

Fase móvil A:	agua + ácido fórmico al 0,1 %	
Fase móvil B:	acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1 %	
Programa de gradiente:	velocidad de flujo de 40 ml/min	
Tiempo	A%	B%
0,00	70	30
0,55	70	30
11,00	5	95
13,10	5	95
13,31	70	30

- 5 Las separaciones por **cromatografía en columna** se realizaron con un sistema Biotage® Isolera 4 con columnas de gel de sílice preempaquetadas Biotage® SNAP KP-Sil.

Análisis de SFC quiral**Método 12**

Sistema de Waters Thar 3100 SFC conectado a un detector Waters 2998 PDA

10 **Método 13**

Sistema de Waters UPC2-SQD2

Separación de SFC quiral**Método 14**

- 15 Sistema de Waters Thar SFC con una bomba Waters Thar FDM, un autoinyector Waters Thar Alias, un recolector de fracciones Waters Thar y un detector Waters 2998 PDA

Método 15

Waters Prep 100-SQD2

La **HPLC-MS** se realizó en un sistema ZQ de Waters acoplado a los detectores Waters 2996 PDA y Waters 2420.

Método 16

- 20 Columna de Phenomenex Gemini-NX C18 2,0 mm × 50 mm, 3 µm

Fase móvil A:	NH ₄ HCO ₃ a 2 mM modificado a pH 10 con NH ₄ OH	
Fase móvil B:	acetonitrilo	
Programa de gradiente:	Velocidad de flujo de 1 ml/min; temperatura de la columna de 40 °C	
Tiempo	A%	B%
0,00	99,00	1,00
1,80	0,00	100,00
2,10	0,00	100,00
2,30	99,00	1,00
3,50	99,00	1,00

Método 17

Columna de Waters Atlantis dC18 4,6 × 50 mm, 3 µm

Fase móvil A:	ácido fórmico al 0,1 % en agua	
Fase móvil B:	ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo	
Programa de gradiente:	Velocidad de flujo de 0,8 ml/min; temperatura de la columna de 40 °C	
Tiempo	A%	B%
0,00	30,00	70,00
3,00	90,00	10,0
6,00	90,00	10,0

5 **Método 18**

Columna de Waters Atlantis dC18 4,6 × 50 mm, 3 µm

Fase móvil A:	ácido fórmico al 0,1 % en agua	
Fase móvil B:	ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo	
Programa de gradiente:	Velocidad de flujo de 0,6 ml/min; temperatura de la columna de 40 °C	
Tiempo	A%	B%
0,00	50,00	50,00
3,00	95,00	5,00
6,00	95,00	5,00

La **HPLC-MS** se realizó en un sistema LCMS de Agilent 1200-6120 acoplado a un espectrómetro de masas (ES) Detection (230 a 400 nm y 215 nm) y Mass Spec Detection 6120 de Agilent de 15 120 a 800 *m/z*.

10 **Método 19**

Columna X-Bridge C18 de Waters 2,1 × 20 mm, 2,5 µm

Fase móvil A:	formiato de amonio a 10 mM en agua + ácido fórmico al 0,1 %	
Móvil Fase B:	acetonitrilo + agua al 5 % + ácido fórmico al 0,1 %	
Programa de gradiente:	velocidad de flujo de 1 ml/min	
Tiempo	A%	B%
0,00	95,00	5,00
4,00	5,00	95,00

5,00	5,00	95,00
5,10	95,00	5,00

La purificación automatizada por HPLC de fase inversa preparativa se realizó utilizando un sistema de Gilson con una bomba Gilson 331 y 332, un autoinyector Gilson GX281, un recolector de fracciones Gilson GX281 y un detector UV Gilson 159.

5 **Método 20**

Columna de Sunfire C18 Waters 30 × 100 mm, 10 µm

Fase móvil A:	agua + ácido fórmico al 0,1 %	
Móvil Fase B:	acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1 %	
Programa de gradiente:	velocidad de flujo de 40 ml/min	
Tiempo	A%	B%
0,00	90,00	10,00
0,55	90,00	10,00
14,44	5,00	95,00
16,55	5,00	95,00
16,75	90,00	10,00

La HPLC-MS se realizó en un sistema de LCMS Agilent 1200RR-6140 acoplado a un detector DAD SL.

Método 21

10 Columna XBridge C18 de 2,1 × 20 mm, 2,5 µm

Fase móvil A:	formiato de amonio a 10 mM en agua + ácido fórmico al 0,1 %	
Fase móvil B:	acetonitrilo + agua al 5 % + ácido fórmico al 0,1 %	
Programa de gradiente:	Velocidad de flujo de 1 ml/min; temperatura de la columna de 40 °C	
Tiempo	A%	B%
0,00	95,00	5,00
4,00	5,00	95,00
5,00	5,00	95,00
5,10	95,00	5,00

La purificación automatizada por HPLC de fase inversa preparativa se realizó utilizando un sistema Waters FractionLynx Prep acoplado a un espectrómetro de masas SQD2 y un detector Waters 2998 PDA.

Método 22

15 Columna de Waters XBridge Prep C18 19 × 100 mm, 5 µm

Fase móvil A:	bicarbonato de amonio a 10 mM en agua + solución de amoníaco al 0,1 %	
Fase móvil B:	acetonitrilo + solvente A al 5 % + solución de amoníaco al 0,1 %	
Programa de gradiente:	velocidad de flujo de 20 ml/min	
Tiempo	A%	B%
0,00	65,00	35,00
2,50	65,00	35,00

11,00	50,00	50,00
11,50	5,00	95,00
12,50	5,00	95,00
13,00	65,00	35,00

La uPLC-MS se realizó en un sistema Waters Classic Acquity-QDa LCMS acoplado a un detector Waters Acquity PDA.

Método 23

- 5 Columna de Waters Acquity UPLC BEH, C18 2,1 × 50 mm, 1,7 µm

Fase móvil A:	formiato de amonio a 10 mM en agua + solución de amoníaco al 0,1 %	
Fase móvil B:	acetonitrilo + agua al 5 % + solución de amoníaco al 0,1 %	
Programa de gradiente:	Velocidad de flujo de 0,7 ml/min; temperatura de la columna de 40 °C	
Tiempo	A%	B%
0,00	98,00	2,00
4,00	5,00	95,00
5,00	5,00	95,00
5,10	98,00	2,00

La purificación automatizada por HPLC de fase inversa preparativa se realizó utilizando un sistema Waters FractionLynx Prep acoplado a un espectrómetro de masas SQD2 y un detector Waters 2998 PDA.

Método 24

- 10 Columna de Waters XBridge Prep Phenyl 19 × 150 mm, 5 µm

Fase móvil A:	bicarbonato de amonio a 10 mM en agua + solución de amoníaco al 0,1 %	
Fase móvil B:	acetonitrilo + solvente A al 5 % + solución de amoníaco al 0,1 %	
Programa de gradiente:	velocidad de flujo de 20 ml/min	
Tiempo	A%	B%
0,00	70,00	30,00
2,50	70,00	30,00
11,00	55,00	45,00
11,50	5,00	95,00
12,50	5,00	95,00
13,00	70,00	30,00

Método 25

- Columna de Waters XBridge Prep Phenyl 19 × 150 mm, 5 µm

Fase móvil A:	bicarbonato de amonio a 10 mM en agua + solución de amoníaco al 0,1 %	
Fase móvil B:	acetonitrilo + solvente A al 5 % + solución de amoníaco al 0,1 %	
Programa de gradiente:	velocidad de flujo de 20 ml/min	
Tiempo	A%	B%
0,00	65,00	35,00

ES 2 929 369 T3

2,50	65,00	35,00
11,00	50,00	50,00
11,50	5,00	95,00
12,50	5,00	95,00
13,00	65,00	35,00

Método 26

Columna de Waters XBridge Prep C18 19 × 100 mm, 5 µm

Fase móvil A:	bicarbonato de amonio a 10 mM en agua + solución de amoníaco al 0,1 %	
Fase móvil B:	acetonitrilo + solvente A al 5 % + solución de amoníaco al 0,1 %	
Programa de gradiente:	velocidad de flujo de 20 ml/min	
Tiempo	A%	B%
0,00	65,00	35,00
2,00	65,00	35,00
12,00	50,00	50,00
16,00	5,00	95,00
18,00	65,00	35,00

- 5 **La uPLC-MS** se realizó en un sistema de LCMS Waters Classic Acquity-QDa acoplado a un detector Waters Acquity PDA.

Método 27

Columna de Waters Acquity UPLC BEH, C18 2,1 × 50 mm, 2,5 µm

Fase móvil A:	formiato de amonio a 10 mM en agua + solución de amoníaco al 0,1 %	
Fase móvil B:	acetonitrilo + agua al 5 % + solución de amoníaco al 0,1 %	
Programa de gradiente:	Velocidad de flujo 1,0 ml/min; temperatura de la columna de 45 °C	
Tiempo	A%	B%
0,00	95,00	5,00
2,10	5,00	95,00
2,3	5,00	95,00
5,35	95,00	5,00

- 10 **Método 28**

Columna de Waters Acquity UPLC BEH, C18 2,1 × 30 mm, 1,7 µm

Fase móvil A:	agua/acetonitrilo/ácido fórmico (95/5/750 µl)	
Fase móvil B:	agua/acetonitrilo/ácido fórmico (5/95/500 µl)	
Programa de gradiente:	Velocidad de flujo de 0,8 ml/min; temperatura de la columna de 45 °C	
Tiempo	A%	B%
0,00	95,00	5,00
1,80	5,00	95,00
2,4	5,00	95,00

2,5	95,00	5,00
-----	-------	------

La HPLC-MS se realizó en un sistema Shimadzu LCMS-2010EV acoplado a los detectores SPD-M20A PDA y PL 2100.

Método 29

- 5 Columna de Phenomenex Kinetex Core-Shell C8 50 × 2,1 mm, 2,6 µm protegida por la columna de Phenomenex 'Security Guard'

Fase móvil A:	agua + ácido fórmico al 0,1 %	
Fase móvil B:	acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1 %	
Programa de gradiente:	Velocidad de flujo de 0,6 ml/min; temperatura de la columna de 40 °C	
Tiempo	A%	B%
0,00	95	5
4,40	0	100
5,40	0	100
5,42	5	95
6,00	5	95

- 10 **La purificación automatizada por HPLC de fase inversa preparativa** se realizó utilizando un sistema de Gilson con una bomba Gilson 306, un autoinyector Gilson 215, un recolector de fracciones Gilson 215 y un detector UV Gilson 156.

Método 30

Columna Sunfire C18 de Waters 19 × 100 mm, 5 µm

Fase móvil A:	agua + ácido fórmico al 0,1 %	
Fase móvil B:	acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1 %	
Programa de gradiente:	velocidad de flujo de 20 ml/min	
Tiempo	A%	B%
0,00	95	5
1,90	95	5
2,00	68	32
16,00	58	42
16,10	5	95
18,00	5	95
18,10	95	5

Método 31

- 15 Columna Sunfire C18 de Waters 19 × 100 mm, 5 µm

Fase móvil A:	agua + ácido fórmico al 0,1 %	
Fase móvil B:	acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1 %	
Programa de gradiente:	velocidad de flujo de 20 ml/min	
Tiempo	A%	B%
0,00	95	5

2,00	95	5
2,50	55	45
22,50	55	45
23,00	100	0
25,00	100	0
25,50	95	5

Separación por HPLC quiral

Método 32

5 Sistema de Gilson con una bomba Gilson 321/322, un autoinyector Gilson GX241, un recolector de fracciones Gilson PREP FC y un detector UV Gilson 171/172.

HPLC-MS

1. Realizada en un Shimadzu LC-20AB & MS 2010.

Método 33

Columna Luna-C18(2) 2,0 × 30 mm, 3 µm

Fase móvil A:	agua + TFA al 0,037 % (v/v)	
Fase móvil B:	acetonitrilo + TFA al 0,018 % (v/v)	
Programa de gradiente:	Velocidad de flujo de 0,8 ml/min; temperatura de la columna de 40 °C	
Tiempo	A%	B%
0,00	100,0	0,0
1,60	40,0	60,0
1,66	0,0	100,0
2,20	0,0	100,0

10

2. Realizado en un Shimadzu 20D y MS2020.

Método 34

Columna de Zorbax Eclipse XDB-C18 2,1 × 30 mm, 3,5 µm

Fase móvil A:	agua + TFA al 0,037 % (v/v)	
Fase móvil B:	acetonitrilo + TFA al 0,018 % (v/v)	
Programa de gradiente:	Velocidad de flujo de 0,8 ml/min; temperatura de la columna de 40 °C	
Tiempo	A%	B%
0,00	95,0	5,0
1,00	5,0	95,0
1,80	0,0	100,0
2,20	0,0	100,0

15 La **SFC quiral** se realizó en un sistema de Agilent 1100, DAD.

Método 35

Columna de Lux Cellulose-1 4,6 × 150 mm, 3 µm

Fase móvil A:	CO ₂	
Fase móvil B:	metanol (+ NH ₄ OH al 0,1 %)	
Programa de gradiente:	Velocidad de flujo de 3 ml/min; temperatura de la columna de 35 °C	
Tiempo	A%	B%
0,00	97,00	3,00
5,00	60,00	40,00
5,10	97,00	3,00

Intermedio 1**4-(2,4-Dinitrofenil)tetrahidropiran-4-carboxilato de metilo**

Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 33 mg, 0,84 mmol) a una solución de (2,4-dinitrofenil)acetato de metilo (77 mg, 0,32 mmol) y 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (0,046 ml, 0,321 mmol) en DMF (3 ml) a 0 °C. Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min a 20 °C, luego se calentó a 90 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 × 30 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, usando un gradiente de acetato de etilo en heptano (0-100 %), para proporcionar el *compuesto del título* (49 mg, 49 %) como una goma de color naranja pálido. δ_{H} (250 MHz, CDCl₃) 8,62 (d, *J* 2,5 Hz, 1H), 8,48 (dd, *J* 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* 8,9 Hz, 1H), 3,97 (ddd, *J* 12,0, 9,5, 2,7 Hz, 2H), 3,80 (td, *J* 7,8, 4,1 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,40 (d, *J* 13,8 Hz, 2H), 2,10 (ddd, *J* 13,8, 9,5, 4,3 Hz, 2H). HPLC-MS (método 3): MH⁺ *m/z* no se observó el ion original, TR 1,08 min.

Intermedio 2**6-Aminospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-2-ona**

Se añadió polvo de hierro (3,79 g, 67,8 mmol) a una solución agitada del *intermedio 1* (2,5 g, 4,24 mmol) en una mezcla de etanol/agua/solución acuosa saturada de cloruro amónico (8:1:1; 81 ml) y la suspensión se agitó a 60 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 6,5 h. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (100 ml) y etanol (100 ml). La suspensión se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas, lavando secuencialmente con etanol (3 × 50 ml), metanol (3 × 100 ml), agua (100 ml) y acetato de etilo (3 × 100 ml). El filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 ml), luego con isopropanol/cloroformo 1:1 (3 × 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio, luego se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (columna KP-NH), utilizando un gradiente de acetato de etilo en heptano (50-100 %) seguido de un gradiente de metanol en acetato de etilo (0-10 %), para proporcionar el *compuesto del título* (571 mg, 61 %) como un polvo tostado. δ_{H} (500 MHz, DMSO-*d*₆) 10,09 (s, 1H), 7,11 (d, *J* 8,6 Hz, 1H), 6,19-6,07 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 3,97 (ddd, *J* 11,0, 6,9, 3,8 Hz, 2H), 3,76 (ddd, *J* 11,3, 7,5, 3,6 Hz, 2H), 1,70 (ddd, *J* 11,4, 7,5, 3,7 Hz, 2H), 1,52 (ddd, *J* 13,3, 6,8, 3,5 Hz, 2H). HPLC-MS (método 7): MH⁺ *m/z* 219, TR 1,00 min.

Intermedio 3**Hidrocloreto de (2*S*)-2-amino-3-(2-clorofenil)propanoato de metilo**

Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (2 ml, 27,42 mmol) a metanol anhidro (7,5 ml) enfriado a 0 °C en nitrógeno. Después de agitar durante 5 min, se le añadió en porciones 2-cloro-L-fenilalanina (5,0 g, 25,05 mmol), seguido de metanol anhidro (7,5 ml). La suspensión se calentó a 50 °C durante 5 h en nitrógeno, luego se eliminó lo volátil al vacío. El residuo se suspendió en éter dietílico (20 ml) y se concentró nuevamente para producir el *compuesto del título* (5,89 g, 94 %) como un polvo tostado. δ_{H} (500 MHz, DMSO-*d*₆) 8,91 (br s, 3H), 7,49-7,39 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 2H), 4,12 (dd, *J* 9,0, 6,2 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,39-3,32 (m obs., 1H), 3,23 (dd, *J* 13,8, 9,0 Hz, 1H). HPLC-MS (método 7): MH⁺ *m/z* 214, TR 1,58 min.

Intermedio 4**(2*S*)-3-(2-Clorofenil)-2-[[2-(piridin-4-il)acetil]amino]propanoato de metilo**

Se añadió lentamente DIPEA (12,4 ml, 75,03 mmol) a una suspensión agitada del *intermedio 3* (5,89 g, 23,53 mmol), hidrocloreto de ácido 2-(4-il)acético (4,29 g, 24,71 mmol) y HATU (9,84 g, 25,88 mmol) en DMF anhidro (47 ml). La mezcla se agitó a 20 °C en nitrógeno durante 16 h. Lo volátil se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y solución acuosa saturada de carbonato de sodio (100 ml). Se separó la capa acuosa y se extrajo con acetato de etilo (2 × 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (2 × 50

ml), luego se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La goma de color rojo oscuro en bruto resultante se separó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, utilizando un gradiente de metanol en DCM (0-6,5 %), para proporcionar el *compuesto del título* (5,95 g, 76 %) como un aceite viscoso de color naranja. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,74 (d, J 8,2 Hz, 1H), 8,47-8,37 (m, 2H), 7,41 (dd, J 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,31-7,19 (m, 3H), 7,16-7,04 (m, 2H), 4,61 (ddd, J 9,9, 8,2, 5,4 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 3,25 (dd, J 13,8, 5,4 Hz, 1H), 2,97 (dd, J 13,8, 9,9 Hz, 1H). HPLC-MS (método 5): MH^+ m/z 333, TR 1,44 min. SFC quiral (método 12, Chiralpak AD-H 25 cm, etanol al 35 %-dióxido de carbono al 65 %, 4 ml/min): TR 2,42 min (100 %).

Intermedio 5

Ácido (2S)-3-(2-clorofenil)-2-[[2-(piridin-4-il)acetil]amino]propanoico

Se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (1,20 g, 28,53 mmol) en agua (18 ml) a una solución agitada del *intermedio 4* (5,93 g, 17,83 mmol) en THF/MeOH (1:1; 36 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar lentamente a 20 °C y se agitó durante un total de 16 h, formando una suspensión espesa. Se eliminó lo volátil al vacío. La suspensión pastosa acuosa se diluyó con agua (150 ml) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (50 ml). La capa acuosa se lavó con *tert*-butilmetiléter (50 ml). La fase orgánica se separó y se extrajo con una solución acuosa de hidróxido de sodio a 1 M (50 ml). Las capas acuosas combinadas se lavaron con *tert*-butilmetiléter (50 ml). El pH de la fase acuosa se ajustó a 5-6 usando ácido clorhídrico concentrado. El material se extrajo secuencialmente con 1:1 DCM/isopropanol (8 × 100 ml) y 2-metiltetrahidrofurano (12 × 100 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron, luego se combinaron y se redujeron al vacío. El polvo bruto amarillo resultante se trituroó en DCM (100 ml), luego los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con DCM (2 × 50 ml) y se secaron al vacío a 50 °C durante 4 h para obtener el *compuesto del título* (5,70 g, cuantitativo) como un polvo blanquecino. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 12,87 (br s, 1H), 8,64 (d, J 8,5 Hz, 1H), 8,41 (d, J 5,4 Hz, 2H), 7,39 (dd, J 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,29 (dd, J 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,24 (td, J 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,19 (td, J 7,4, 1,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J 5,9 Hz, 2H), 4,56 (ddd, J 10,4, 8,6, 4,7 Hz, 1H), 3,43 (s, 2H), 3,28 (dd, J 13,8, 4,7 Hz, 1H), 2,91 (dd, J 13,9, 10,5 Hz, 1H). HPLC-MS (método 7): MH^+ m/z 319, TR 1,26 min. SFC quiral (método 12, Chiralpak AD-H 25 cm, metanol al 25 %, dióxido de carbono al 75 %, 4 ml/min): TR 2,22 min (100 %).

Intermedio 6

Cloruro de [(1S)-1-ciclohexil-2-metoxi-2-oxoetil]amonio

Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (8 ml, 110,15 mmol) a metanol anhidro (60 ml) enfriado a 0 °C en nitrógeno. Después de agitar durante 5 min, se le añadió en porciones ácido (2S)-amino-(ciclohexil)etanoico (15,72 g, 100,00 mmol), luego la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 5 h en nitrógeno. Se eliminó el solvente al vacío y el residuo se trituroó en éter dietílico (250 ml). Los sólidos se recogieron por filtración para obtener el *compuesto del título* (16,9 g, 81 %) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,52 (s, 3H), 3,81 (d, J 5,1 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 1,86-1,77 (m, 1H), 1,74-1,67 (m, 3H), 1,65-1,58 (m, 2H), 1,22-1,12 (m, 3H), 1,12-1,03 (m, 1H), 0,97 (qd, J 12,9, 12,2, 3,8 Hz, 1H). HPLC-MS (método 6): MH^+ m/z 172, TR 2,32 min.

Intermedio 7

(2S)-2-Ciclohexil-2-[[2-(piridin-4-il)acetil]amino]acetato de metilo

Se añadió 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosforinano-2,4,6-trióxido (solución al 50 % en peso en acetato de etilo, 39,2 ml, 66,44 mmol) durante 30 min a una solución agitada del *intermedio 6* (6,90 g, 33,22 mmol), hidrocloreto de ácido 2-(piridin-4-il)acético (6,92 g, 39,87 mmol) y DIPEA (19,2 ml, 116,27 mmol) en THF anhidro (210 ml). La mezcla se agitó a 20 °C en nitrógeno durante 3,5 h, luego se diluyó con agua (250 ml) y se lavó con acetato de etilo (2 × 200 ml). El pH de la fase acuosa se ajustó a pH 10 mediante la adición lenta de una solución acuosa de hidróxido de sodio a 4 M (21 ml), luego la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 300 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (250 ml) y salmuera (250 ml), luego se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. Se eliminó el solvente al vacío. El residuo se separó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, utilizando un gradiente de metanol en DCM (1-8 %), para obtener el *compuesto del título* (4,53 g, 47 %) como un sólido amarillo. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,53-8,44 (m, 3H), 7,30-7,24 (m, 2H), 4,16 (dd, J 8,7, 6,5 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,57 (d, J 14,2 Hz, 1H), 3,54 (d, J 14,4 Hz, 1H), 1,73-1,50 (m, 6H), 1,25-1,03 (m, 4H), 0,98 (qd, J 12,5, 3,5 Hz, 1H). HPLC-MS (método 5): MH^+ m/z 291, TR 1,44 min. SFC quiral (método 12, Chiralpak AD-H 25 cm, etanol al 35 %, dióxido de carbono al 65 %, 4 ml/min): TR 3,07 min (100 %).

Intermedio 8

(2S)-2-Ciclohexil-2-[[2-(piridin-4-il)acetil]amino]acetato de litio

Se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (0,99 g, 23,70 mmol) en agua (16 ml) a una solución agitada del *intermedio 7* (4,53 g, 15,80 mmol) en THF/MeOH (1:1; 32 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar lentamente a 20 °C y se agitó durante un total de 16 h, formando una suspensión espesa. Se eliminó lo volátil al vacío, luego el residuo se diluyó con agua (20 ml). Los sólidos se recogieron por filtración, luego se lavaron con agua (20 ml) y *tert*-butilmetiléter (20 ml), antes del secado al vacío a 50 °C durante 16 h, para obtener el *compuesto del título* (3,53 g,

79 %) como un polvo blanquecino. δ_H (500 MHz, D_2O) 8,56-8,45 (m, 2H), 7,42 (d, J 6,1 Hz, 2H), 4,13 (d, J 5,8 Hz, 1H), 3,81 (d, J 14,9 Hz, 1H), 3,72 (d, J 14,9 Hz, 1H), 1,85-1,69 (m, 3H), 1,68-1,54 (m, 3H), 1,24 (dt, J 16,0, 12,7, 3,3 Hz, 2H), 1,16-0,91 (m, 3H). HPLC-MS (método 5): MH^+ m/z 277, TR 1,15 min. SFC quiral (método 12, Chiralpak IC 25 cm, isopropanol al 40 % + dietilamina al 0,2 %-dióxido de carbono al 60 %, 4 ml/min): TR 4,40 min (100 %).

5 Intermedio 9

2-Ciclooctiliden-2-formamidoacetato de metilo

Una solución de *tert*-butóxido de potasio en THF (1 M, 48 ml, 48 mmol) se añadió gota a gota a una solución roja de isocianoacetato de metilo (4,0 ml, 41,8 mmol) en THF anhidro (40 ml) a aproximadamente -65 °C en nitrógeno. Después de agitar durante 5 min, se le añadió lentamente a -70 °C una solución de ciclooctanona (5 g, 39,62 mmol) en THF anhidro (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a -70 °C durante 30 min, luego se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se dejó calentar a 20 °C con agitación en nitrógeno durante 60 h. La solución de color rojo intenso resultante se inactivó con agua (100 ml) y se agitó a 20 °C durante 1 h. El residuo se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio, luego se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite anaranjado viscoso bruto resultante se separó mediante cromatografía en columna ultrarrápida utilizando un gradiente de acetato de etilo en heptano (0-90 %) para proporcionar el *compuesto del título* (5,37 g, 58 %) como un aceite viscoso de color naranja, que se solidificó al reposar. Rotámetro principal: δ_H (500 MHz, $DMSO-d_6$) 9,31 (s, 1H), 8,01 (d, J 1,5 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,52-2,47 (m, 2H), 2,31-2,23 (m, 2H), 1,74-1,60 (m, 4H), 1,50-1,31 (m, 6H). HPLC-MS (método 5): MNa^+ m/z 248, TR 1,63 min.

Intermedio 10

2-Ciclooctil-2-formamidoacetato de metilo

Se añadieron cuidadosamente virutas de magnesio (3,15 g, 129,60 mmol) a una solución agitada del *intermedio 9* (2,91 g, 12,95 mmol) en metanol anhidro (65 ml) a 0 °C en nitrógeno. La suspensión se agitó a 0 °C durante 1 h, luego se dejó calentar a 20 °C durante 2 h. Se continuó agitando la suspensión turbia a 20 °C durante 16 h. Se le añadió una porción adicional de virutas de magnesio (1 g, 41,14 mmol) y la suspensión se agitó a 20 °C durante 3,5 h en nitrógeno. La mezcla se concentró cuidadosamente al vacío. El residuo se suspendió en acetato de etilo (100 ml) y agua (200 ml), luego se enfrió a 0 °C. Se le añadió con precaución ácido clorhídrico acuoso (1 M, 100 ml), luego se le añadió con precaución ácido clorhídrico concentrado (pH 5) para ayudar a la disolución de los sólidos. La fase orgánica se separó, luego la suspensión acuosa se trató con ácido clorhídrico concentrado (pH 4) y el material se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La suspensión acuosa se trató con ácido clorhídrico concentrado (pH 2) y el material se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La suspensión acuosa se trató adicionalmente con ácido clorhídrico concentrado (pH 1) y el material se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio, luego se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite viscoso bruto de color naranja resultante se separó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, usando un gradiente de acetato de etilo en heptano (0-80 %), para proporcionar el *compuesto del título* (1,53 g, 52 %) como un aceite viscoso de color naranja. Rotámetro principal: δ_H (500 MHz, $DMSO-d_6$) 8,46 (d, J 8,5 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 4,29 (dd, J 8,6, 6,1 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,04-1,93 (m, 1H), 1,73-1,19 (m, 14H). HPLC-MS (método 4): MH^+ m/z 228, TR 3,94 min.

Intermedio 11

Hidrocloreuro de 2-amino-2-ciclooctilacetato de metilo

Se añadió cuidadosamente cloruro de acetilo (1,9 ml, 26,72 mmol) a 0 °C a una solución agitada del *intermedio 10* (1,54 g, 6,77 mmol) en metanol (68 ml) en nitrógeno. Después de agitar durante 5 min, la solución se calentó a 50 °C durante 2 h, luego lo volátil se concentró al vacío. El polvo naranja bruto resultante se trituró en éter dietílico (40 ml) y los sólidos se recogieron por filtración, lavando con éter dietílico (2 × 20 ml). Los sólidos se secaron al vacío a 50 °C durante 6 h para obtener el *compuesto del título* (1,43 g, 90 %) como un polvo tostado. δ_H (500 MHz, $DMSO-d_6$) 8,61 (br s, 3H), 3,86 (d, J 4,4 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,19-2,09 (m, 1H), 1,68-1,37 (m, 13H), 1,32-1,20 (m, 1H). HPLC-MS (método 3): MH^+ m/z 200, TR 0,75 y 0,86 min.

Intermedio 12

2-Ciclooctil-2-[(2-metilpirazol-3-carbonil)amino]acetato de metilo

Se añadió DIPEA (1,05 ml, 6,35 mmol) a una solución agitada del *intermedio 11* (500 mg, 2,12 mmol), ácido 1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (269 mg, 2,12 mmol) y HATU (969 mg, 2,55 mmol) en DMF anhidro (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C durante 18 h, luego se inactivó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml) y agua (50 ml). El material se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 50 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio, luego se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, usando un gradiente de acetato de etilo en heptano (0-100 %), para proporcionar el *compuesto del título* (618 mg, 99 %) como un aceite de color amarillo anaranjado. δ_H (500 MHz, $DMSO-d_6$) 8,60 (d, J 8,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J 2,1 Hz, 1H), 7,01 (d, J 2,1 Hz, 1H),

4,37 (t, J 8,1 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,22-2,08 (m, 1H), 1,80-1,38 (m, 13H), 1,37-1,29 (m, 1H). HPLC-MS (método 5): MH^+ m/z 308, TR 1,87 min.

Intermedio 13

2-Ciclooctil-2-f(2-metilpirazol-3-carbonil)amino]acetato de litio

- 5 A una solución agitada del *intermedio 12* (519 mg, 1,69 mmol) en THF (9 ml) y agua (4,5 ml) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (0,106 g, 2,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 22 h, luego se concentró y se secó al vacío durante 4 h, para proporcionar el *compuesto del título* (505 mg, cuantitativo) como un sólido amarillo. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 7,60 (d, J 7,6 Hz, 1H), 7,42 (d, J 2,0 Hz, 1H), 6,74 (d, J 2,0 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,88 (dd, J 7,6, 4,3 Hz, 1H), 2,11-2,01 (m, 1H), 1,74-1,22 (m, 14H). HPLC-MS (método 5): MH^+ m/z 294, TR 1,71 min.

10 Intermedio 14

2-(2-Aminopiridin-4-il)acetato de metilo

- Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,3 ml, 4,14 mmol) al ácido (2-aminopiridin-4-il)acético (594 mg, 3,90 mmol) en metanol (12 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a 20 °C y se agitó durante 18 h, luego se evaporó hasta la sequedad. El residuo se repartió entre isopropanol/cloroformo (1:1; 60 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (60 ml). Se separaron las capas, luego la fase acuosa se extrajo con isopropanol/cloroformo (1:1; 2 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío, para proporcionar el *compuesto del título* (605 mg, 93 %) como un sólido rosa-rojizo. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 7,81 (d, J 5,2 Hz, 1H), 6,37 (dd, J 5,2, 1,4 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,86 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,51 (s, 2H). HPLC-MS (método 6): MH^+ m/z 167, TR 0,70 min.

20 Intermedio 15

2-[2-(*tert*-Butoxicarbonilamino)piridin-4-il]acetato de metilo

- Una solución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (433 mg, 1,98 mmol) en *tert*-butanol (6 ml) se añadió lentamente a una solución agitada del *intermedio 14* (300 mg, 1,81 mmol) en *tert*-butanol (12 ml). La mezcla se agitó a 20 °C en nitrógeno durante 16 h, luego se eliminó lo volátil al vacío. El residuo se separó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, usando un gradiente de acetato de etilo en heptano (0-100 %), para proporcionar el *compuesto del título* (325 mg, 67 %) como un polvo blanquecino. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 9,74 (br s, 1H), 8,16 (d, J 5,1 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,93 (dd, J 5,1, 1,4 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 1,47 (s, 9H). HPLC-MS (método 5): MH^+ m/z 211, TR 1,67 min.

Intermedio 16

Ácido 2-[2-(*tert*-butoxicarbonilamino)piridin-4-il]acético

- 30 Se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (74 mg, 1,76 mmol) en agua (1,2 ml) a una solución agitada del *intermedio 15* (311 mg, 1,17 mmol) en MeOH/THF (1:1; 2,4 ml). La solución se agitó a 20 °C al aire durante 16 h, luego se eliminó lo volátil al vacío. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y se lavó con *tert*-butilmetiléter (2 x 5 ml). Los lavados orgánicos combinados se extrajeron con una solución acuosa de hidróxido de sodio (0,1 M, 5 ml). El pH de la fase acuosa se ajustó a pH 5 con ácido clorhídrico acuoso a 3 M y el material se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio, luego se filtraron y se concentraron al vacío, para proporcionar el *compuesto del título* (285 mg, 97 %) como un polvo blanco. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 12,49 (br s, 1H), 9,70 (br s, 1H), 8,15 (d, J 5,1 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,92 (dd, J 5,1, 1,4 Hz, 1H), 3,59 (s, 2H), 1,47 (s, 9H). HPLC-MS (método 5): $[M+2H-tBu]^+$ m/z 197, TR 1,36 min.

Intermedio 17

- 40 **2-([2-[2-(*tert*-butoxicarbonilamino)piridin-4-il]acetil]amino)-2-ciclooctilacetato de metilo**

- Se añadió DIPEA (380 μ l, 2,30 mmol) a una solución agitada del *intermedio 11* (180 mg, 0,76 mmol), *intermedio 16* (197 mg, 0,77 mmol) y HATU (350 mg, 0,92 mmol) en DMF anhidra (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C durante 18 h, luego se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y agua (20 ml). El material se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio, luego se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, utilizando un gradiente de acetato de etilo en heptano (0-100 %), para proporcionar el *compuesto del título* (282 mg, 85 %) como un aceite de color amarillo anaranjado. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 9,65 (s, 1H), 8,48 (d, J 8,5 Hz, 1H), 8,12 (d, J 5,1 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,91 (dd, J 5,1, 1,3 Hz, 1H), 4,22 (dd, J 8,4, 6,5 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,57 (d, J 13,9 Hz, 1H), 3,46 (d, J 13,9 Hz, 1H), 2,03-1,93 (m, 1H), 1,69-1,22 (m, 14H), 1,45 (s, 9H). HPLC-MS (método 5): MH^+ m/z 434, TR 1,97 min.

Intermedio 18

2-([2-[2-(*tert*-Butoxicarbonilamino)piridin-4-il]acetil]amino)-2-ciclooctilacetato de litio

Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (38 mg, 0,90 mmol) a una solución agitada del *intermedio 17* (260 mg, 0,60 mmol) en THF (6 ml) y agua (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 22 h, luego se concentró y se secó al vacío durante 4 h, para dar el *compuesto del título* (255 mg, cuantitativo) como un polvo blanquecino. HPLC-MS (método 5): MH⁺ *m/z* 420, TR 1,82 min.

5 Intermedio 19

2-([2-(*tert*-Butoxicarbonilamino)piridin-4-il]acetil]amino)-2-ciclooctil-*N*-(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran-6-il]acetamida

Se añadió HATU (210 mg, 0,55 mmol) a una solución agitada del *intermedio 2* (100 mg, 0,46 mmol) e *intermedio 18* (213 mg, 0,5 mmol) en DMF anhidra (4 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C durante 15 h, luego se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml). Se le añadieron agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml), luego se filtró el precipitado blanco resultante y se lavó con DCM (2 × 10 ml) e isopropanol/cloroformo (1:1; 2 × 10 ml). Las capas acuosa y orgánica se separaron, luego la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 ml). Los extractos y lavados orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, luego se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con diclorometano. El precipitado de color amarillo pálido resultante se filtró, luego se lavó con diclorometano y se secó al vacío, para proporcionar el *compuesto del título* (160 mg, 56 %) como un polvo de color amarillo pálido. HPLC-MS (método 5): MH⁺ *m/z* 620, TR 1,89 min.

Intermedio 20

2-Ciclooctil-2-([2-(piridin-4-il)acetil]amino)acetato de metilo

Se añadió HATU (497 mg, 1,31 mmol) a una solución agitada del *intermedio 11* (257 mg, 1,09 mmol), hidrocloreuro de ácido 2-(piridin-4-il)acético (190 mg, 1,09 mmol) y DIPEA (0,90 ml, 5,45 mmol) en DMF (5 ml) en nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C en nitrógeno durante 16 h, luego se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml). El material se extrajo con acetato de etilo (3 × 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 × 10 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio, luego se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se separó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, utilizando un gradiente de acetato de etilo en heptano (20-100 %) seguido de un gradiente de metanol en acetato de etilo (0-20 %), para proporcionar el *compuesto del título* (201 mg, 58 %) como un aceite de color naranja pálido. δ_H (250 MHz, CDCl₃) 8,63-8,58 (m, 2H), 7,26 (d, *J* 6,0 Hz, 2H), 5,97 (d, *J* 8,5 Hz, 1H), 4,56 (dt, *J* 9,1, 4,6 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 2,07 (s, 1H), 1,66-1,39 (m, 14H). HPLC-MS (método 7): MH⁺ *m/z* 319, TR 1,77 min.

Intermedio 21

30 2-Ciclooctil-2-([2-(piridin-4-il)acetil]amino)acetato de litio

Se añadió lentamente una solución de monohidrato de hidróxido de litio (56 mg, 1,33 mmol) en agua (1 ml) a una solución agitada del *intermedio 20* (281 mg, 0,88 mmol) en MeOH/THF (1:1; 2 ml) a 20 °C al aire. La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h, luego se diluyó con una porción adicional de MeOH/agua (1:1; 2 ml), y se agitó a 20 °C durante 24 h más. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con agua (2 ml) y éter dietílico/MeOH/THF (10:1:1; 12 ml), luego se secaron al vacío a 50 °C durante 5 h, para obtener el *compuesto del título* (172 mg, 63 %) como un polvo blanco. δ_H (500 MHz, DMSO-*d*₆) 8,48-8,40 (m, 2H), 7,57 (d, *J* 8,4 Hz, 1H), 7,31-7,26 (m, 2H), 3,77 (dd, *J* 8,4, 4,5 Hz, 1H), 3,56 (d, *J* 13,9 Hz, 1H), 3,46 (d, *J* 13,9 Hz, 1H), 1,99-1,89 (m, 1H), 1,62-1,24 (m, 13H), 1,20-1,09 (m, 1H). HPLC-MS (método 5): MH⁺ *m/z* 305, TR 1,49 min.

Intermedio 22

40 2-([2-Metilpirazol-3-carbonil]amino)acetato de metilo

Se añadió DIPEA (370 μ l, 2,24 mmol) a una solución agitada de hidrocloreuro de éster metílico de glicina (70 mg, 0,56 mmol), ácido 1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (71 mg, 0,57 mmol) y HATU (255 mg, 0,67 mmol) en DMF anhidro (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C durante 15 h, luego se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (7 ml) y agua (7 ml). El material se extrajo secuencialmente con acetato de etilo (3 × 7 ml) e isopropanol/cloroformo 1:1 (2 × 7 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 7 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio, luego se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, usando un gradiente de acetato de etilo en heptano (0-100 %), para proporcionar el *compuesto del título* (110 mg, cuantitativo) como un aceite marrón anaranjado. δ_H (250 MHz, DMSO-*d*₆) 8,92 (t, *J* 5,6 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* 2,1 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* 2,1 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,98 (d, *J* 5,9 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H). HPLC-MS (método 6): MH⁺ *m/z* 198, TR 0,52 min.

Intermedio 23

2-([2-Metilpirazol-3-carbonil]amino)acetato de litio

Se añadió hidróxido de litio monohidrato (36 mg, 0,86 mmol) a una solución agitada del *intermedio 22* (140 mg, 0,71 mmol) en THF (3 ml) y agua (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 64 h, luego se concentró y se

secó al vacío durante 4 h, para proporcionar el *compuesto del título* (134 mg, cuantitativo) como una espuma color canela. HPLC-MS (método 5): MH⁺ *m/z* 184, TR 0,12-0,16 min.

Intermedio 24

N-(2-Bromo-5-clorofenil)tetrahidrotiopirán-4-carboxamida

- 5 Se añadió lentamente 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrilfosforinano (solución al 50 % en peso en acetato de etilo, 8,1 ml, 13,6 mmol) a una solución agitada de 2-bromo- 5-cloroanilina (1,5 g, 7,27 mmol), ácido tiano-4-carboxílico (1,0 g, 6,84 mmol) y piridina (2,7 ml, 33,4 mmol) en acetato de etilo (14 ml) a 0 °C en nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a 20 °C y se agitó durante 64 h. La suspensión resultante se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se inactivó con agua (30 ml). Los sólidos se recogieron por filtración, lavando secuencialmente con acetato de etilo (2 × 20 ml), agua (20 ml) y éter dietílico (2 × 20 ml). Los sólidos se secaron a 50 °C al vacío durante 16 h, para proporcionar el *compuesto del título* (2,08 g, 86 %) como un polvo de color rosa. δ_H (500 MHz, DMSO-*d*₆) 9,51 (br s, 1H), 7,71-7,65 (m, 2H), 7,21 (dd, *J* 8,6, 2,6 Hz, 1H), 2,71-2,62 (m, 4H), 2,57 (tt, *J* 11,5, 3,1 Hz, 1H), 2,19-2,08 (m, 2H), 1,78-1,63 (m, 2H). HPLC-MS (método 5): MH⁺ *m/z* 334, TR 1,90 min.

Intermedio 25

- 15 *N*-(2-Bromo-5-clorofenil)-*N*-[2-(trimetilsilil)etoximetil]tetrahidrotiopirán-4-carboxamida

- Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 39 mg, 0,98 mmol) a una suspensión agitada del *intermedio 24* (250 mg, 0,75 mmol) en THF anhidro (4 ml) a 0 °C en nitrógeno. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, luego se le añadió [2-(cloro-metoxi)etil](trimetil)silano (0,2 ml, 1,13 mmol) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar gradualmente hasta 20 °C y se agitó durante un total de 16 h, luego se inactivó con agua (20 ml). El material se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio, luego se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite bruto viscoso de color rojo resultante se separó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, usando un gradiente de *tert*-butilmetiléter en heptano (0-30 %), para proporcionar el *compuesto del título* (299 mg, 84 %) como un aceite viscoso incoloro. Rotámetro principal: δ_H (500 MHz, DMSO-*d*₆) 7,85 (d, *J* 8,6 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* 2,5 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* 8,6, 2,5 Hz, 1H), 5,30 (d, *J* 10,4 Hz, 1H), 4,51 (d, *J* 10,4 Hz, 1H), 3,64-3,51 (m, 2H), 2,59-2,47 (m, 2H), 2,46-2,38 (m, 1H), 2,34-2,26 (m, 1H), 2,09-1,88 (m, 3H), 1,84-1,65 (m, 1H), 1,62-1,49 (m, 1H), 0,93-0,79 (m, 2H), -0,02 (s, 9H). HPLC-MS (método 5): MH⁺ *m/z* 464, TR 2,26 min.

Intermedio 26

6-Cloro-1-[2-(trimetilsilil)etoximetil]espiro[indolina-3,4'-tetrahidrotiopirán]-2-ona

- 30 El *intermedio 25* (290 mg, 0,62 mmol) y el *tert*-butóxido de sodio (180 mg, 1,87 mmol) se disolvieron en tolueno anhidro (3,1 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno y se sonicó durante 5 min, luego se cargó con dicloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-imidazol-2-iliden](3-cloropiridil)paladio(II) (42,6 mg, 0,06 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno y se sonicó durante 5 min, luego se selló en nitrógeno y se calentó a 110 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió con agua (30 ml) y acetato de etilo (30 ml). La mezcla bifásica se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas y se lavó con agua (10 ml) y acetato de etilo (2 × 10 ml). Se separó la fase orgánica y luego se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 × 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio, luego se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite bruto viscoso de color rojo resultante se separó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, usando un gradiente de *tert*-butilmetiléter en heptano (0-20 %), para proporcionar el *compuesto del título* (73 mg, 31 %) como un aceite viscoso de color tostado claro. δ_H (500 MHz, DMSO-*d*₆) 7,52 (d, *J* 8,0 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* 1,9 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J* 8,0, 1,9 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,52-3,45 (m, 2H), 3,13 (ddd, *J* 13,1, 8,6, 4,1 Hz, 2H), 2,72-2,62 (m, 2H), 1,98-1,86 (m, 4H), 0,87-0,81 (m, 2H), -0,08 (s, 9H). HPLC-MS (método 5): MNa⁺ *m/z* 406, TR 2,28 min.

Intermedio 27

N-[2-Oxo-1-[2-(trimetilsilil)etoximetil]espiro[indolina-3,4'-tetrahidrotiopirán-6-il]carbamato de *tert*-butilo

- 45 Se cargó un tubo sellado con el *intermedio 26* (73 mg, 0,19 mmol), carbamato de *tert*-butilo (45 mg, 0,38 mmol) y fosfato tripotásico (57 mg, 0,27 mmol). Los reactivos se suspendieron en *tert*-butanol (1 ml), luego la mezcla se purgó con nitrógeno y se sonicó durante 5 min. La mezcla de reacción se cargó con metanosulfonato de [(2-di-*tert*-butilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil]-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (4,1 mg, 0,005 mmol) y 2-(di-*tert*-butilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-3,6-dimetoxi-1,1'-bifenilo (2,4 mg, 0,005 mmol), luego se purgó con nitrógeno y se sonicó durante 5 min. La mezcla se selló en nitrógeno y se calentó a 110 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas, lavando con acetato de etilo (2 × 10 ml). El filtrado se concentró al vacío. El semisólido rojo bruto resultante se separó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, usando un gradiente de *tert*-butilmetiléter en heptano (0-50 %), para proporcionar el *compuesto del título* (14 mg, 16 %) como un polvo blanquecino. δ_H (500 MHz, DMSO-*d*₆) 9,41 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (d, *J* 8,1 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* 8,1, 1,5 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,52-3,44 (m, 2H), 3,17-3,01 (m, 2H), 2,74-2,65 (m, 2H), 1,97-1,81 (m, 4H), 1,47 (s, 9H), 0,88-0,79 (m, 2H), -0,07 (s, 9H). HPLC-MS (método 5):

MNa+ *m/z* 487, TR 2,23 min.

Intermedio 28

6-Aminospiro[indolina-3,4'-tetrahidropirán]-2-ona

Se añadió ácido trifluoroacético (46 µl, 0,6 mmol) a una solución agitada del *intermedio* 27 (14 mg, 0,03 mmol) en DCM (0,5 ml). La mezcla se agitó en nitrógeno a 20 °C durante 16 h, luego se diluyó con DCM (2 ml). Se le añadió una porción adicional de ácido trifluoroacético (46 µl, 0,6 mmol) y se continuó agitando a 20 °C durante 5 días en nitrógeno. La mezcla se diluyó con DCM (2 ml) y se le añadió una porción adicional de ácido trifluoroacético (92 µl, 1,19 mmol). Se continuó agitando durante 24 h a 20 °C en nitrógeno, luego se eliminó lo volátil al vacío. El residuo se destiló azeotrópicamente tres veces con diclorometano, luego se disolvió en metanol (3 ml). Se le añadió DIPEA (50 µl, 0,3 mmol), y luego la mezcla se calentó a 100 °C en nitrógeno durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con DCM (20 ml) y se repartió con ácido clorhídrico acuoso a 0,5 M (20 ml). Se agitó la mezcla bifásica y las fases se separaron utilizando una frita hidrófoba. La fase acuosa se lavó con DCM/isopropanol (4:1; 20 ml), y luego se ajustó a pH 5-6 con bicarbonato de sodio sólido. El material se extrajo con DCM-isopropanol 4:1 (6 × 20 ml). Los filtrados orgánicos combinados se agitaron con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml) y la fase orgánica se separó usando una frita hidrófoba. El filtrado orgánico se concentró al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (3,2 mg, 45 %) como un polvo tostado. HPLC-MS (método 5): MH+ *m/z* 235, TR 1,29 min.

Intermedio 29

1'-Bencil-6-bromospiro[indolina-3,4'-piperidín]-2-ona

Una suspensión de 6-bromo-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (424 mg, 2,00 mmol) en THF anhidro (20 ml) se purgó con nitrógeno y se sonicó durante 10 min. La mezcla se enfrió a -78 °C en nitrógeno y se le añadió lentamente bis(trimetilsilil)amida de sodio a 1 M (10 ml, 10,0 mmol). Después de agitar durante 60 min, se le añadió hidrocloreto de *N*-bencilbis(2-cloroetil)amina (590 mg, 2,20 mmol) en una porción y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. Se retiró el baño de enfriamiento y se dejó calentar la mezcla a 20 °C, luego se calentó a 70 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y se diluyó con agua (20 ml). El material se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio, luego se filtraron y se concentraron al vacío. El semisólido bruto de color rojo oscuro resultante se disolvió en DCM caliente (~20 ml) y se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se trituró con heptano (~60 ml). Los sólidos se recogieron por filtración, lavando con heptano (2 × 20 ml). El filtrado se concentró al vacío, y se repitió el procedimiento, para proporcionar el *compuesto del título* (236 mg, 32 %) como un polvo de color naranja claro después del secado al vacío a 50 °C durante 16 h. δ_H (500 MHz, DMSO-*d*₆) 10,50 (br s, 1H), 7,42 (d, *J* 7,8 Hz, 1H), 7,39-7,30 (m, 4H), 7,29-7,22 (m, 1H), 7,12 (dd, *J* 8,0, 1,8 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* 1,8 Hz, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,91-2,70 (m, 2H), 2,62-2,48 (m, 2H), 1,87-1,74 (m, 2H), 1,72-1,56 (m, 2H). HPLC-MS (método 5): MH+ *m/z* 371, TR 1,56 min.

Intermedio 30

6-Amino-1'-bencilespiro[indolina-3,4'-piperidín]-2-ona

Se cargó un tubo sellado con el *intermedio* 29 (326 mg, 0,88 mmol), carbamato de *tert*-butilo (206 mg, 1,76 mmol) y fosfato tripotásico (262 mg, 1,23 mmol). Los reactivos se suspendieron en *tert*-butanol (4,5 ml), luego la mezcla se purgó con nitrógeno y se sonicó durante 5 min. La mezcla de reacción se cargó con metanosulfonato de [(2-di-*tert*-butilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (18,7 mg, 0,02 mmol) y 2-(di-*tert*-butilfosfino)-2',4',6'-trisisopropil-3,6-dimetoxi-1,1'-bifenilo (10,8 mg, 0,02 mmol), luego se purgó con nitrógeno y se sonicó durante 5 min. La mezcla se selló en nitrógeno y se calentó a 110 °C durante 16 h. Después de enfriar, la mezcla se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml), y luego se sonicó. Los sólidos se eliminaron por filtración a través de una capa de tierra de diatomeas, lavando con agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). Se separó la fase orgánica, y luego la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 30 ml) después de ajustar el pH a 11 con carbonato de sodio. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio, luego se filtraron y se redujeron al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (8,3 ml), y luego se le añadió ácido trifluoroacético (0,65 ml, 8,44 mmol). La solución se agitó a 20 °C al aire durante 18 h. Lo volátil se eliminó al vacío y el residuo se adsorbió en un cartucho SCX-2. La columna se lavó con DCM (50 ml) y MeOH (50 ml). El material se eluyó con amoníaco a 1 M en MeOH (50 ml), luego se concentró al vacío. El polvo púrpura resultante se separó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (columna KP-NH), usando un gradiente de acetato de etilo en heptano (0-100 %) seguido de un gradiente de MeOH en acetato de etilo (0-10 %), para proporcionar el *compuesto del título* (24 mg, 9 %) como un aceite viscoso de color canela. HPLC-MS (método 5): MH+ *m/z* 308, TR 1,07 min.

Intermedio 31

***N*-[1-Ciclooctil-2-[(1'-bencil-2-oxospiro[indolina-3,4'-piperidín]-6-il)amino]-2-oxoetil]-2-metilpirazol-3-carboxamida**

Se añadió HATU (68 mg, 0,18 mmol) a una suspensión agitada del *intermedio 30* (46 mg, 0,15 mmol) y del *intermedio 13* (50 mg, 0,17 mmol) en DMF anhidra (1 ml). La mezcla se agitó a 20 °C en nitrógeno durante 64 h, luego se inactivó con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (10 ml) y se agitó durante 30 min a 20 °C. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se repartió con DCM/isopropanol (4:1; 20 ml). La fase orgánica se separó usando una frita hidrófoba, y luego la capa acuosa se extrajo con DCM/isopropanol 4:1 (2 × 20 ml). El filtrado se concentró al vacío. La goma de naranja bruta resultante se separó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, usando un gradiente de acetato de etilo en heptano (0-100 %) seguido de un gradiente de MeOH en acetato de etilo (0-20 %), para proporcionar el *compuesto del título* (24 mg, 28 %) como un polvo blanquecino. δ_H (500 MHz CD₃OD) 7,46 (d, *J* 2,1 Hz, 1H), 7,44-7,38 (m, 3H), 7,37-7,31 (m, 3H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,08 (dd, *J* 8,1, 1,9 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* 2,1 Hz, 1H), 4,50 (d, *J* 8,7 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,03-2,93 (m, 2H), 2,79-2,70 (m, 2H), 2,28-2,18 (m, 1H), 2,00-1,89 (m, 2H), 1,87-1,43 (m, 16H). HPLC-MS (método 5): MH⁺ *m/z* 583, TR 1,75 min.

Intermedio 32

2-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-2-(ciclooctil)acetato de metilo

Se añadió trietilamina (0,71 ml, 5,09 mmol) a una mezcla del *intermedio 11* (410 mg, 1,88 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (444 mg, 1,89 mmol) en DCM (16 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 64 h. La mezcla de reacción se lavó con agua (30 ml), una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (30 ml) y salmuera (30 ml), luego se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se separó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de acetato de etilo en heptano (0-100 %) para proporcionar el *compuesto del título* (539 mg, 96 %) como un aceite incoloro fluido. δ_H (250 MHz, DMSO-*d*₆) 7,14 (d, *J* 8,6 Hz, 1H), 4,03-3,78 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,02-1,84 (m, 1H), 1,75-1,19 (m, 23H).

Intermedio 33

2-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-2-(ciclooctil)acetato de litio

Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (75 mg, 1,78 mmol) a una solución agitada del *intermedio 32* (485 mg, 1,62 mmol) en THF-agua 2:1 (12 ml). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 15 h, luego se concentró y se secó al vacío durante 2 h, para proporcionar el *compuesto del título* (471 mg, cuantitativo) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, DMSO-*d*₆) 5,78 (d, *J* 7,1 Hz, 1H), 3,42-3,38 (m, 1H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,65-1,16 (m, 23H).

Intermedio 34

N-[1-Ciclooctil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)-amino]etil]carbamato de *tert*-butilo

Se añadió HATU (596 mg, 1,57 mmol) a una solución agitada del *intermedio 2* (285 mg, 1,31 mmol) y del *intermedio 33* (403 mg, 1,39 mmol) en DMF anhidra (6 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C durante 18 h, luego se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 50 ml) e isopropanol-cloroformo 1:1 (2 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 50 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio, luego se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se separó mediante cromatografía en columna ultrarrápida utilizando un gradiente de acetato de etilo en heptano (0-100 %), seguido de un gradiente de metanol en diclorometano (0-100 %), para proporcionar el *compuesto del título* (502 mg, 79 %) como un sólido amarillo pálido. δ_H (500 MHz, DMSO-*d*₆) 10,38 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 7,43 (d, *J* 8,1 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* 1,8 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* 8,0 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* 8,7 Hz, 1H), 4,00 (ddd, *J* 11,1, 7,1, 3,5 Hz, 2H), 3,93 (t, *J* 8,2 Hz, 1H), 3,80 (ddd, *J* 11,0, 7,0, 3,6 Hz, 2H), 1,93 (s, 1H), 1,79-1,69 (m, 2H), 1,68-1,25 (m, 25H). HPLC-MS (método 6): [M+2H-tBu]⁺ *m/z* 430, TR 3,12 min.

Intermedio 35

2-Amino-2-ciclooctil-*N*-(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)acetamida

Se añadió ácido trifluoroacético (0,8 ml, 10,38 mmol) a una solución agitada del *intermedio 34* (489 mg, 1,01 mmol) en DCM (20 ml) a 20 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante la noche. Se le añadió más ácido trifluoroacético (0,4 ml, 5,19 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó agitando a 20 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 ml) y se inactivó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (30 ml), y luego se extrajo con isopropanol-cloroformo 1:1 (3 × 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, luego se filtraron y se concentraron al vacío, para proporcionar el *compuesto del título* (284 mg, 73 %) como un sólido tostado. δ_H (500 MHz, DMSO-*d*₆) 10,38 (s, 1H), 9,83 (br s, 1H), 7,47-7,37 (m, 2H), 7,06 (dd, *J* 8,1, 1,9 Hz, 1H), 4,01 (ddd, *J* 11,0, 7,1, 3,6 Hz, 2H), 3,80 (ddd, *J* 11,1, 7,1, 3,6 Hz, 2H), 3,09 (d, *J* 5,8 Hz, 1H), 2,26-1,26 (m, 21H). uPLC-MS (método 2): MH⁺ *m/z* 386, TR 3,04 min.

Intermedio 36

Ácido 2-[(2-metilpirazol-3-carbonil)amino]acético

Se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (2,02 g, 48,10 mmol) en agua (33 ml) a una solución agitada del *intermedio 22* (7.3 g, 37,00 mmol) en THF (67 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 h,

luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. Lo volátil se eliminó al vacío. El residuo acuoso se lavó con acetato de etilo (2 × 100 ml), y luego se acidificó a pH 1-2 con ácido clorhídrico a 3 M. La capa acuosa se extrajo con una mezcla de diclorometano:isopropanol (2:1; 3 × 120 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El solvente se concentró al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (6,6 g, 97 %) como un sólido de color blanco. δ_{H} (250 MHz, DMSO- d_6) 12,66 (s, 1H), 8,81 (t, J 5,9 Hz, 1H), 7,48 (d, J 2,1 Hz, 1H), 6,89 (d, J 2,1 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,90 (d, J 6,0 Hz, 2H). HPLC-MS: MH^+ m/z 184, TR 0,174 min.

Intermedio 37

2-(2-Metilpirazol-3-il)-4H-oxazol-5-ona

A la solución agitada del *intermedio 36* (7,77 g, 36,06 mmol) en DCM anhidro (72 ml) se le añadió en porciones EDCI·HCl (8,99 g, 46,87 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, luego se diluyó con DCM (70 ml) y se inactivó con agua (70 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con agua (3 × 70 ml) y salmuera (50 ml), luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El solvente se concentró al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (7,65 g, 77 %) como un sólido de color rosa, que se utilizó sin purificación adicional. δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 7,53 (d, J 2,0 Hz, 1H), 6,82 (d, J 2,0 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,22 (s, 3H). HPLC-MS (método 5): $[\text{2MNa}]^+$ m/z 353 (débil), TR 0,72 min.

Intermedio 38

2-(2-Metilpirazol-3-il)-4-(espiro[3,3]heptán-2-iliden)oxazol-5-ona

Se añadió tetracloruro de titanio en DCM (1 M, 4,8 ml, 4,80 mmol) a THF anhidro (9 ml) a -10 °C. Una solución del *intermedio 37* (200 mg, 1,21 mmol) en THF anhidro (1,5 ml) y una solución de espiro[3,3]heptán-2-ona (267 mg, 2,42 mmol) en THF anhidro (1,5 ml) se le añadieron secuencialmente en porciones y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante otros 20 min. Se le añadió piridina anhidra (0,784 ml, 9,69 mmol) a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h más, y luego a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y se continuó agitando durante 10 min más. La solución se extrajo con acetato de etilo (2 × 40 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera (20 ml), luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Se retiró el solvente al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía automatizada, usando un gradiente de acetato de etilo en heptano (5-40 %), para proporcionar el *compuesto del título* (224 mg, 72 %) como un sólido de color blanco. δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 7,53 (d, J 2,1 Hz, 1H), 6,86 (d, J 2,1 Hz, 1H), 4,25 (s, 3H), 3,29-3,24 (m, 2H), 3,19-3,15 (m, 2H), 2,19-2,11 (m, 4H), 1,98-1,84 (m, 2H). HPLC-MS (método 5): MH^+ m/z 258, TR 1,93 min.

Intermedio 39

2-(2-Metilpirazol-3-il)-4-(espiro[3,3]heptán-2-il)-4H-oxazol-5-ona

A una solución agitada del *intermedio 38* (224 mg, 0,87 mmol) en acetonitrilo anhidro (10 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbón vegetal (humedad al 50 %, 44 mg, 20 % en peso) en una sola porción. La mezcla de reacción se colocó en una atmósfera de hidrógeno gaseoso y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 20 h. Se le añadió una segunda alícuota de paladio al 10 % sobre carbón vegetal (humedad al 50 %, 22 mg, 10 % en peso) y la mezcla de reacción se agitó en hidrógeno durante 43 h más. El catalizador se retiró por filtración sobre tierra de diatomeas, y luego la torta del filtro se enjuagó con acetonitrilo (2 × 5 ml). El solvente se concentró al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (182 mg, 81 %) como un aceite gris. δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 7,53 (d, J 2,0 Hz, 1H), 6,81 (d, J 2,0 Hz, 1H), 4,33 (d, J 6,1 Hz, 1H), 4,24 (s, 3H), 2,74 (pd, J 8,4, 6,4 Hz, 1H), 2,23-1,99 (m, 6H), 1,91-1,76 (m, 4H). HPLC-MS (método 6): $(\text{M}-\text{H})^-$ m/z 258, TR 3,08 min.

Intermedio 40

2-Ciclooctil-2-(3-metilisoxazol-4-carboxamido)acetato de metilo

A una solución de ácido 3-metilisoxazol-4-carboxílico (12,9 g, 66,1 mmol) en DMF seco (100 ml) a 0 °C se le añadieron DIPEA (54,9 g, 424,6 mmol), EDCI·HCl (19,5 g, 101,9 mmol) y HOBt (13,8 g, 101,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a 0 °C, luego se le añadió el *intermedio 11* (20,0 g, 84,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 48 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 400 ml). Se separó la capa orgánica, y luego se lavó con agua helada (2 × 100 ml) y HCl 1 N (2 × 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, luego se filtró y se evaporó al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, usando EtOAc al 15 % en hexano como solvente de elución, para proporcionar el *compuesto del título* (7,9 g, 41,3 %) como un aceite viscoso de color amarillo pálido. LCMS (método 17): MH^+ m/z 309, TR 5,5 min.

Intermedio 41

2-Ciclooctil-2-(3-metilisoxazol-4-carboxamido)acetato de litio

A una solución del *intermedio 40* (11,01 g, 35,7 mmol) en THF (90 ml) a t.a. se añadieron agua (30 ml) e hidróxido de

litio monohidrato (2,248 g, 53,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h y luego se evaporó al vacío. Al residuo se le añadió éter dietílico (50 ml). La mezcla se agitó durante 10 min y luego se filtró. El sólido resultante se lavó con éter dietílico (50 ml) y pentano (50 ml), y luego se secó al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (9,51 g, 91%) como un sólido blanquecino. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 9,69 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 4,11 (dd, J 8,0, 4,0 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,05 (br s, 1H), 1,65-1,35 (m, 14H). LCMS (método 18): MH^+ m/z 295, TR 5,4 min.

Intermedio 42

trans-(4-Metilciclohexil)metanol

A una solución fría (de -5 °C a -20 °C) de ácido *trans*-4-metilciclohexanocarboxílico (68,5 g, 0,481 mol) en THF (550 ml) se le añadió una solución de hidruro de litio y aluminio (2,4 M en THF, 200 ml, 0,48 mol) lentamente durante aproximadamente 1 h. La mezcla se agitó a -20 °C durante 1,5 h, luego se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se volvió a enfriar en un baño de hielo y sal antes de agregarle lentamente y con precaución agua (16 ml), solución acuosa de hidróxido de sodio (15 % en peso, 16 ml) y agua (40 ml). La mezcla viscosa resultante se agitó durante 10 min y luego se le añadió éter dietílico (500 ml). La suspensión resultante se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas. Los solventes se evaporaron a presión reducida para obtener el *compuesto del título* (63,5 g, 100 %) como un aceite móvil transparente e incoloro. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 3,44 (d, J 6,3 Hz, 2H), 1,79-1,69 (m, 4H), 1,47-1,23 (m, 3H), 1,04-0,89 (m, 4H), 0,88 (d, J 6,6 Hz, 3H).

Intermedio 43

trans-4-Metilciclohexanocarbaldehído

A una solución fría (de -10 °C a -5 °C) del *intermedio 42* (30,31 g, 0,229 mol) en DCM (250 ml), DIPEA (122 ml, 1,15 mol) y DMSO (81,4 ml, 0,688 mol) se le añadió un complejo de trióxido de azufre-piridina sólido (73 g, 0,458 mol) en porciones, manteniendo la temperatura interna por debajo de 20 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, y luego se lavó sucesivamente con ácido cítrico acuoso (1 M, 200 ml) y salmuera (200 ml). La capa orgánica se filtró a través de papel de filtro separador de fases. El solvente se retiró a presión reducida para obtener el *compuesto del título* (34,9 g, 100 %) como un aceite de color amarillo pálido. δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 9,61 (d, J 1,6 Hz, 1H), 2,28-2,03 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,56-1,14 (m, 3H), 1,07-0,80 (m, 5H, incluida la señal Me en δ 0,90 (d, J 6,5 Hz)).

Intermedio 44

(*S*)-4-Metil-*N*-[(1*E*)-(trans-4-metilciclohexil)metiliden]bencenosulfonamida

A una solución del *intermedio 43* (34,9 g, 229 mmol) y (*S*)-4-metilbencenosulfonamida (35,6 g, 229 mmol) en DCM (1,2 l) se le añadió etóxido de titanio (IV) (85-90 % de pureza, 174,5 g, 160 ml). La solución resultante se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y luego se le añadió lentamente agua (300 ml). La pasta espesa resultante se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas, luego se enjuagó con DCM (300 ml) y agua (300 ml). Se separaron las dos fases. La fase de DCM se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, luego se evaporó el solvente para dar el *compuesto del título* (55,7 g, 78 %) como un aceite de color amarillo, que se solidificó parcialmente al reposar. δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 8,11 (d, J 4,9 Hz, 1H), 7,70-7,49 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 2,40 (s, 2H), 2,38-2,24 (m, 1H), 2,06-1,66 (m, 4H), 1,53-1,16 (m, 4H), 1,07-0,91 (m, 2H), 0,89 (d, J 6,5 Hz, 3H).

Intermedio 45

N-[(*S*)-Ciano(trans-4-metilciclohexil)metil]-(*S*)-4-metilbencenosulfonamida

A una solución de cianuro de dietilaluminio (1 M en tolueno, 103 ml, 103 mmol) en THF (400 ml) a -78 °C se le añadió alcohol isopropílico anhidro (5,3 ml, 69 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 30-60 min, luego se canuló en una solución del *intermedio 44* (90 % pureza, 20,2 g, 69 mmol) en THF (800 ml) a -78 °C durante unos 45 min. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y luego se agitó durante una noche. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y agua, y luego se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (300 ml); se desprendió algo de gas y la temperatura interna aumentó hasta unos 30 °C. Al cabo de 1 h, la mezcla se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas, y luego la capa se lavó con agua (300 ml) y acetato de etilo (300 ml). Las capas orgánicas estaban divididas y las capas acuosas se lavaron con más acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, luego se evaporó el solvente. El aceite de color amarillo pálido resultante, que se solidificó al reposar, se recogió en heptano-acetato de etilo caliente y luego se dejó cristalizar para obtener el *compuesto del título* (7,78 g, 38 %) como un sólido blanco. Los residuos se evaporaron y se purificaron mediante cromatografía en columna automatizada para dar una mezcla limpia de los dos diastereoisómeros. La retrocristalización de esta mezcla en acetato de etilo-heptano, sembrada con parte de la primera recogida, dio un lote adicional del *compuesto del título* (4,05 g, 20 %). δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 7,61 (d, J 8,3 Hz, 2H), 7,36 (d, J 8,2 Hz, 3H), 4,50 (d, J 7,8 Hz, 1H), 3,95 (dd, J 7,9, 5,8 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,25-1,78 (m, 3H), 1,44-0,91 (m, 5H), 0,89 (d, J 6,5 Hz, 3H).

Intermedio 46**Cloruro de [(S)-ciano(*trans*-4-metilciclohexil)metil]amonio**

A una solución agitada del *intermedio 45* (6,6 g, 22,73 mmol) en metanol seco (130 ml) se le añadió gota a gota aproximadamente la mitad del volumen de cloruro de hidrógeno a 4 M en 1,4-dioxano (120 ml) durante 2 min, después de lo cual se produjo una exotermia a 26 °C. La mezcla de reacción se enfrió externamente y se le añadió la mitad del volumen restante de cloruro de hidrógeno a 4 M en 1,4-dioxano durante 3 min. Al cabo de 5 min, se tapó el matraz y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Lo volátil se concentró al vacío. Se le añadió éter dietílico (100 ml), luego se sonicó la mezcla y se agitó durante 15 min. Se filtraron los sólidos y se lavaron con éter dietílico (3 × 100 ml), y luego se secaron en una corriente de nitrógeno gaseoso para proporcionar el *compuesto del título* (4,10 g, 96 %) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 9,20 (s, 3H), 4,50 (d, J 5,5 Hz, 1H), 1,92-1,77 (m, 3H), 1,77-1,67 (m, 2H), 1,29 (ddp, J 11,4, 6,8, 3,4 Hz, 1H), 1,18-1,01 (m, 2H), 0,95-0,83 (m, 5H). HPLC-MS (método 1): MH^+ m/z 153, TR 0,46 min (100 %). LC quiral (método 12, Amylose-2 25 cm, 80 % de heptano-20 % de 2-propanol, 1 ml/min): TR 8,84 min (S, 93 %).

Intermedio 47**Cloruro de [(S)-carboxi(*trans*-4-metilciclohexil)metil]amonio**

Una solución agitada del *intermedio 46* (4,05 g, 21,46 mmol) en una mezcla de ácido acético (17 ml) y ácido clorhídrico concentrado (85 ml) se calentó a una temperatura externa de 130 °C (temperatura interna de 105 °C). Al cabo de 3 h, se le añadió otra porción de ácido clorhídrico concentrado (25 ml), seguido de otra porción (25 ml) después de 2 h más. La mezcla de reacción se calentó durante 1 h y luego se enfrió. Se filtró el sólido precipitado y se enjuagó con *tert*-butilmetiléter, luego se secó al vacío, para proporcionar el *compuesto del título* (3,04 g, 68 %) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,35 (s, 3H), 3,69 (d, J 4,2 Hz, 1H), 1,82-1,65 (m, 4H), 1,64-1,54 (m, 1H), 1,32-1,18 (m, 2H), 1,15-1,02 (m, 1H), 0,93-0,80 (m, 5H). HPLC-MS (método 3): MH^+ m/z 172, TR 0,63 min.

Intermedio 48**Ácido (2S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(*trans*-4-metilciclohexil)acético**

A una suspensión agitada del *intermedio 47* (25,1 g, 120,8 mmol) en agua (350 ml) se le añadió carbonato de sodio (55 g, 0,52 mol), seguido de dicarbonato de di-*tert*-butilo (39,6 g, 181 mmol) en 1,4-dioxano (500 ml). La mezcla de reacción se agitó mecánicamente durante 4 h. Lo volátil se eliminó al vacío, luego se enfrió la suspensión y se añadió cuidadosamente ácido clorhídrico a 1 N hasta alcanzar un pH de 1. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 250 ml). Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), y luego se filtraron a través de papel separador de fases. Se evaporó lo volátil. El sólido resultante se trituró en heptano (500 ml) y se filtró, luego se lavó con heptano (2 × 100 ml) y se secó en estufa para dar el *compuesto del título* (28,8 g, 87 %) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 12,40 (s, 1H), 6,89 (d, J 8,5 Hz, 1H), 3,81-3,74 (m, 1H), 1,69-1,53 (m, 5H), 1,37 (s, 9H), 1,28-1,19 (m, 1H), 1,09 (dp, J 22,9, 12,6, 11,6 Hz, 2H), 0,91-0,76 (m, 5H). HPLC-MS (método 1): MH^+ m/z 271, TR 3,34 min. SFC quiral (método 12, Chiralpak AS-H 25 cm, 10 % de metanol-90 % de CO₂, 4 ml/min): TR₂,61 min (100 %). $[\alpha]^{20}_D = 28,3^\circ$ (c 3,202, cloroformo).

Intermedio 49**N-[(1S)-1-(4-Metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiroindolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]etil]carbamato de *tert*-butilo (isómero *trans*)**

A una solución agitada del *intermedio 48* (503 mg, 1,85 mmol) en DMF seca (10 ml) se le añadieron el *intermedio 2* (405 mg, 1,86 mmol), HATU (850 mg, 2,24 mmol) y DIPEA (0,92 ml, 5,57 mmol) a t.a. La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 días. Con enfriamiento externo (15 °C), se le añadió agua (40 ml). Se filtró el sólido que precipitó y se lavó con agua (2 × 10 ml). La torta del filtro se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y se hizo pasar a través de un embudo sinterizado, y luego se enjuagó con acetato de etilo (2 × 5 ml). El exceso de agua se separó del filtrado. La capa orgánica se lavó con una mezcla 1:1 de agua y salmuera (20 ml), y salmuera (10 ml), luego se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se adsorbió sobre gel de sílice (4,4 g) usando diclorometano y se purificó por cromatografía automatizada, usando un gradiente de acetato de etilo en heptano (0-100 %), para proporcionar el *compuesto del título* (648 mg, 70 %) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 10,39 (s, 1H), 9,99-9,81 (m, 1H), 7,42 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,38 (d, J 1,8 Hz, 1H), 7,09-7,02 (m, 1H), 6,89-6,48 (m, 1H), 4,06-3,95 (m, 2H), 3,89 (t, J 8,2 Hz, 1H), 3,84-3,66 (m, 2H), 1,79-1,69 (m, 3H), 1,69-1,44 (m, 6H), 1,40-1,28 (m, 9H), 1,28-1,20 (m, 1H), 1,21-1,06 (m, 1H), 1,06-0,93 (m, 1H), 0,90-0,75 (m, 5H). uPLC-MS (método 1): MH^+ m/z 472, TR 3,52 min.

Intermedio 50**(2S)-2-Amino-2-(4-metilciclohexil)-N-(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)acetamida (isómero *trans*)**

A una solución agitada del *intermedio 49* (606 mg, 1,29 mmol) en DCM (19 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,9 ml, 11,68 mmol). La mezcla se agitó durante 18 h, luego se calentó a reflujo durante aproximadamente 1,5 h antes de

agregar ácido trifluoroacético adicional (0,5 ml). Al cabo de 1 h, la mezcla de reacción se enfrió. Con enfriamiento externo, se le añadió NaHCO₃ saturado (30 ml), seguido de acetato de etilo (50 ml). La mezcla de dos fases se calentó a t.a., después de lo cual se disolvió el sólido. Se separó la capa orgánica, luego la capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (3 × 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con una mezcla 1:1 de agua y salmuera (10 ml), y salmuera (10 ml), luego se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. Se le añadió más acetato de etilo (~3 ml), seguido de heptano (20 ml). El sólido se filtró, luego se lavó con más heptano (4 × 10 ml) y se secó para obtener el *compuesto del título* (387 mg, 81 %) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 10,37 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,06 (dd, *J* 8,1, 1,9 Hz, 1H), 4,04-3,97 (m, 2H), 3,86-3,73 (m, 2H), 3,08 (d, *J* 5,8 Hz, 1H), 1,99 (s, 2H), 1,92-1,56 (m, 7H), 1,56-1,41 (m, 2H), 1,31-1,13 (m, 2H), 1,07-0,94 (m, 1H), 0,92-0,77 (m, 5H). uPLC-MS (método 3): MH⁺ *m/z* 372, TR 0,86 min.

Intermedio 51

***N*-[(1*S*)-2-[(4-Fluoro-2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]-1-(4-metilciclohexil)-2-oxoetil]carbamato de *tert*-butilo (isómero *trans*)**

Se añadió DIPEA (0,13 ml, 0,8 mmol) a una suspensión agitada del *intermedio 74* (100 mg, 0,38 mmol), *intermedio 48* (125 mg, 0,46 mmol) y HATU (188 mg, 0,5 mmol) en DCM anhidro (3,8 ml). La mezcla se agitó a 20 °C en nitrógeno durante 60 h, luego se inactivó con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (10 ml) y se diluyó con agua (10 ml). El material se extrajo con DCM (3 × 25 ml) usando una frita hidrófoba. El filtrado orgánico se concentró al vacío. El aceite anaranjado viscoso resultante se separó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, usando un gradiente de acetato de etilo en heptano (0-100 %), para proporcionar el *compuesto del título* (102 mg, 52 %) como un polvo blanquecino. δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 10,58 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 7,09 (d, *J* 1,5 Hz, 1H), 7,05 (d, ²*J*_{HF} 12,4 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* 8,2 Hz, 1H), 4,11-3,98 (m, 2H), 3,86 (t, *J* 8,2 Hz, 1H), 3,81-3,68 (m, 2H), 2,06-1,95 (m, 2H), 1,80-1,60 (m, 5H), 1,60-1,43 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,28-1,20 (m, 1H), 1,19-0,93 (m, 2H), 0,90-0,75 (m, 5H). HPLC-MS (método 5): MH⁺ *m/z* 490, TR 2,00 min.

Intermedio 52

(2*S*)-2-Amino-*N*-(4-fluoro-2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)-2-(4-metilciclohexil)acetamida (isómero *trans*)

Se le añadió ácido trifluoroacético (161 μ l, 2,09 mmol) a una solución agitada del *intermedio 51* (102 mg, 0,21 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla se agitó a 20 °C en nitrógeno durante 16 h, luego se diluyó con DCM-isopropanol 4:1 (20 ml) y se inactivó con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (10 ml) y agua (10 ml). La mezcla bifásica se agitó a 20 °C durante 30 min, luego la fase orgánica se separó utilizando una frita hidrófoba. La fase acuosa se extrajo con DCM-isopropanol 4:1 (3 × 10 ml). El filtrado orgánico se concentró al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (105 mg, cuantitativo) como un polvo tostado. δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 10,58 (s, 1H), 7,14 (d, *J* 1,7 Hz, 1H), 7,08 (dd, ²*J*_{HF} 12,5, *J* 1,6 Hz, 1H), 4,06 (t, *J* 10,1 Hz, 2H), 3,75 (dt, *J* 11,2, 3,9 Hz, 2H), 3,06 (d, *J* 5,8 Hz, 1H), 2,00 (ddd, *J* 14,3, 10,4, 4,5 Hz, 2H), 1,75-1,61 (m, 5H), 1,54-1,40 (m, 2H), 1,31-1,12 (m, 2H), 1,07-0,94 (m, 1H), 0,93-0,76 (m, 5H). HPLC-MS (método 5): MH⁺ *m/z* 390, TR 1,60 min.

Intermedio 53

2-[(3-Metilisoxazol-4-carbonil)amino]acetato de metilo

A una solución agitada de ácido 3-metilisoxazol-4-carboxílico (20 g, 157 mmol) en DMF anhidro (140 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron sucesivamente DIPEA (63,1 g, 488 mmol), EDCI.HCl (36,2 g, 189 mmol), HOBt (25,5 g, 189 mmol) e hidrocloruro de éster metílico de glicina (25,5 g, 157 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h, luego se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (500 ml). El material se extrajo secuencialmente con acetato de etilo (4 × 1,5 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 l) y se secaron sobre sulfato de sodio, luego se filtraron y se concentraron al vacío, para proporcionar el *compuesto del título* (20 g, 64 %) como un aceite bruto de color marrón anaranjado. δ_H (400 MHz, CDCl₃) 8,77 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,18 (d, *J* 4,0 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,51 (s, 3H). HPLC-MS (método 33): MH⁺ *m/z* 199, TR 0,86 min.

Intermedio 54

Ácido 2-[(3-metilisoxazol-4-carbonil)amino]acético

Se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (43,4 g, 1,03 mol) en metanol (930 ml) a una solución agitada del *intermedio 53* (186 g, 0,94 mol) en THF (1,7 l). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 h, luego se concentró al vacío. El residuo acuoso se acidificó a pH 1 con una solución acuosa de ácido clorhídrico a 6 M (279 ml), y luego se dejó a t.a. Al cabo de 1 h, se filtró el sólido cristalino resultante y luego se secó al vacío para producir el *compuesto del título* (19 g, 78 %) como un sólido blanquecino. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9,32 (s, 1H), 8,77 (t, *J* 6,0 Hz, 1H), 3,88 (s, *J* 8,0 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H). LCMS (método 34): MH⁺ *m/z* 185, TR 0,29 min.

Intermedio 55**2-(3-Metilisoxazol-4-il)-4H-oxazol-5-ona**

A una solución agitada del *intermedio 54* (44,2 g, 240 mmol) en DCM anhidro (440 ml) se le añadió en porciones EDCI·HCl (59,8 g, 312 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, luego se diluyó con DCM (200 ml) y se inactivó con agua (500 ml). Se separó la capa orgánica y se lavó con salmuera (2 × 500 ml), luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El solvente se concentró al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (34 g, 86 %) como un sólido amarillo, que se utilizó sin purificación adicional. δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 8,83 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 2,56 (s, 3H). LCMS (método 34): $[M-H]^+$ m/z 167, TR 0,76 min.

Intermedio 56**4-{5-Metoxibiciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trién-7-iliden}-2-(3-metil-1,2-oxazol-4-il)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-ona**

Se añadió tetracloruro de titanio en DCM (1 M, 2,7 ml, 2,7 mmol) a THF anhidro (4 ml) a -10 °C. Se le agregaron una solución del *intermedio 55* (0,146 g, 0,88 mmol) en THF anhidro (1 ml) y una solución de 5-metoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-ona (0,1 g, 0,67 mmol) en THF anhidro (1 ml) gota a gota secuencialmente. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 min, luego se le añadió gota a gota piridina anhidra (0,44 ml, 14,5 mmol) a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h más, y luego a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (12 ml) y se continuó agitando durante 10 min más. La solución se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio, luego se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, usando un gradiente de acetato de etilo en heptano (0-100 %), para proporcionar el *compuesto del título* (188 mg, 94 %) como un sólido de color amarillo. δ_H (500 MHz, $DMSO-d_6$) 9,66 (s, 1H), 7,53 (dd, J 8,5, 7,2 Hz, 1H), 7,09-6,89 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,62 (s, 3H). HPLC-MS (método 5): MH^+ m/z 297, TR 1,87 min.

Intermedio 57**6'-Amino-1'-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1',2'-dihidrospiro[oxano-4,3'-pirrolo-[3,2-c]piridin]-2'-ona**

Se añadió hexametildisilazano de litio en THF (1 M, 8,13 ml, 8,13 mmol) a una mezcla del *intermedio 84* (2,5 g, 6,78 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,31 g, 0,34 mmol) y (2-bifenil)diclohexilfosfina (0,285 g, 0,81 mmol) en THF anhidro (50 ml) en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 65 °C en nitrógeno durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se le añadió HCl a 1 N (21 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min, luego se inactivó con carbonato de sodio (pH 11) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio, luego se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho KP-NH), utilizando un gradiente de heptano en acetato de etilo (0-100 %), para proporcionar el *compuesto del título* (1,65 g, 69 %) como un sólido tostado. δ_H (500 MHz, $DMSO-d_6$) 8,11 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,03 (ddd, J 10,2, 5,9, 4,0 Hz, 2H), 3,84 (ddd, J 11,7, 8,4, 3,3 Hz, 2H), 3,59-3,47 (m, 2H), 1,86 (ddd, J 12,7, 8,3, 3,9 Hz, 2H), 1,72-1,57 (m, 2H), 1,01-0,78 (m, 2H), 0,00 (s, 9H). HPLC-MS (método 3): MH^+ m/z 350, TR 0,97 min.

Intermedio 58**2-[(2-Etilpirazol-3-carbonil)amino]acetato de metilo**

Se añadió DIPEA (35,4 ml, 214 mmol) a una solución agitada de hidrocloreto de 2-aminoacetato de metilo (8,96 ml, 71,4 mmol), ácido 2-etilpirazol-3-carboxílico (10 g, 71,4 mmol) y HATU (32,56 g, 85,6 mmol) en DMF anhidra (90 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se diluyó con agua (50 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml). La capa acuosa se extrajo con *tert*-butilmetiléter (3 × 200 ml), seguido de DCM/MeOH 9:1 (2 × 150 ml), y luego DCM/MeOH 4:1 (2 × 150 ml). Se combinaron los extractos orgánicos y se concentraron al vacío. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, utilizando un gradiente de acetato de etilo en heptano (0-80 %), para proporcionar el *compuesto del título* (20,9 g, 78 %) como un aceite de color amarillo. δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 7,47 (d, J 2,0 Hz, 1H), 6,58 (d, J 2,1 Hz, 1H), 6,53 (br s, 1H), 4,59 (q, J 7,2 Hz, 2H), 4,18 (d, J 5,2 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,43 (t, J 7,2 Hz, 3H). HPLC-MS (método 5): MH^+ m/z 212, TR 0,86 min.

Intermedio 59**Ácido 2-[(2-etilpirazol-3-carbonil)amino]acético**

Se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (3,02 g, 72,0 mmol) en agua (60 ml) a una solución agitada del *intermedio 58* (pureza del 56 %, 20,88 g, 55,36 mmol) en THF (120 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 h. Lo volátil se eliminó al vacío y el residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo (2 × 100 ml). La fase acuosa se trató con ácido clorhídrico acuoso a 3 M (pH 1-2) y se extrajo con DCM/MeOH 9:1 (2 × 100 ml), seguido de DCM/MeOH 4:1 (2 × 200 ml). Se combinaron los extractos orgánicos y se concentraron al vacío para dar el *compuesto*

del título (7,85 g, 37 %) como un aceite amarillo. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con isopropanol/DCM 1:1 (4 × 150 ml) para dar un segundo lote del *compuesto del título* (6,27 g, 40 %) como un sólido blanco. δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 7,53 (d, J 2,0 Hz, 1H), 6,61 (d, J 2,0 Hz, 1H), 6,59-6,51 (m, 1H), 4,63 (q, J 7,2 Hz, 2H), 4,26 (d, J 5,2 Hz, 2H), 1,47 (t, J 7,2 Hz, 3H). HPLC-MS (método 5): MH^+ m/z 198, TR 0,33 min.

5 Intermedio 60

2-(2-Etilpirazol-3-il)-4H-oxazol-5-ona

A la solución agitada del *intermedio 59* (pureza del 51 %, 7,85 g, 20,3 mmol) en DCM seco (50 ml) se le añadió en porciones EDCI.HCl (1:1) (5,06 g, 26,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se concentró al vacío. El aceite de naranja resultante se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con *tert*-butilmetiléter (3 × 70 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (3 × 50 ml) y salmuera (50 ml), y se secaron sobre sulfato de sodio, luego se filtraron y se concentraron al vacío, para proporcionar el *compuesto del título* (2,8 g, 66 %) como un aceite de color naranja. δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 7,56 (d, J 2,0 Hz, 1H), 6,82 (d, J 2,0 Hz, 1H), 4,66 (q, J 7,2 Hz, 2H), 4,43 (s, 2H), 1,46 (t, J 7,2 Hz, 3H). HPLC-MS (método 3): MH^+ m/z 180, TR 0,59 min.

Intermedio 61 (procedimiento F)

15 4-(5-Clorobiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-iliden)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-ona

Se añadió tetracloruro de titanio en DCM (1 M, 2,62 ml, 2,62 mmol) a THF anhidro (3,5 ml) a -10 °C. Una solución del *intermedio 60* (178 mg, 0,854 mmol) en THF anhidro (1,5 ml) y una solución de 5-clorobiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-ona (100 mg, 0,66 mmol) en THF anhidro (1,5 ml) se le añadieron en porciones secuencialmente. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 min, y luego se le añadió gota a gota piridina anhidra (0,46 ml, 5,69 mmol) a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y a temperatura ambiente durante 16 h más, luego se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (7 ml). Se continuó agitando durante 10 min más, y luego la solución se extrajo con acetato de etilo (2 × 15 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se lavaron con salmuera (15 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio, luego se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, usando un gradiente de acetato de etilo en heptano (0-100 %), para proporcionar el *compuesto del título* (191 mg, 70 %) como un sólido de color amarillo anaranjado. δ_{H} (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 7,70 (d, J 2,0 Hz, 1H), 7,61-7,52 (m, 1H), 7,48 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J 7,1 Hz, 1H), 7,01 (d, J 2,0 Hz, 1H), 4,76 (q, J 7,1 Hz, 2H), 4,07 (s, 2H), 1,40 (t, J 7,1 Hz, 3H). HPLC-MS (método 5): MH^+ m/z 314 y 316, TR 2,07 min.

Intermedio 62

30 4-(1-Adamantilmetilén)-2-(2-metilpirazol-3-il)oxazol-5-ona

Se añadió tetracloruro de titanio en DCM (1 M, 3,6 ml, 3,63 mmol) a THF anhidro (6 ml) a -10 °C. Se le añadieron secuencialmente una solución del *intermedio 37* (150 mg, 0,908 mmol) en THF anhidro (1,5 ml) y una solución de adamantano-1-carbaldehído (298 mg, 1,82 mmol) en DCM anhidro (2 ml) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 min, y luego se le añadió piridina anhidra (0,60 ml, 7,42 mmol) a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y a temperatura ambiente durante 16 h más, y luego se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (15 ml). Se continuó agitando durante 10 min más, y luego la solución se extrajo con acetato de etilo (2 × 30 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y lavaron con salmuera (10 ml), luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Se eliminó el solvente al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía automatizada, usando un gradiente de acetato de etilo en heptano (5-40 %), para proporcionar el *compuesto del título* (24 mg, 8,5 %) como un sólido beige. δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 7,55 (d, J 2,1 Hz, 1H), 6,90 (d, J 2,1 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,30 (s, 3H), 2,10-2,03 (m, 3H), 2,03-1,97 (m, 6H), 1,80-1,73 (m, 6H). HPLC-MS (método 4): MH^+ m/z 312, TR 3,20 min.

Intermedio 63 (procedimiento G)

45 N-[2-(1-Adamantil)-1-[(2-oxospiro[indolín-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)carbamoil]-vinil]-2-metilpirazol-3-carboxamida

A una solución agitada del *intermedio 2* (17 mg, 0,078 mmol) y del *intermedio 62* (24 mg, 0,078 mmol) en acetonitrilo anhidro (3 ml) se le añadió ácido acético (0,045 ml, 0,78 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 19 h. Se eliminó el solvente al vacío y el residuo se trituró en DCM (2 ml). El sólido se recogió por filtración y se secó más al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (20 mg, 42 %) como un sólido de color naranja. HPLC-MS (método 5): MH^+ m/z 530, TR 1,82 min (87 %) y TR 2,20 min (13 %).

Intermedio 64

4-[1-(Biciclo[1.1.1]pentán-1-il)etiliden]-2-(2-metilpirazol-3-il)oxazol-5-ona

Se añadió tetracloruro de titanio en DCM (1 M, 4,8 ml, 4,80 mmol) a THF anhidro (9 ml) a -10 °C. Una solución del *intermedio 37* (200 mg, 1,21 mmol) en THF anhidro (1,5 ml) y 1-(biciclo[1.1.1]pentán-1-il)etán-1-ona (90 %, 297 mg,

2,42 mmol) en THF anhidro (1,5 ml) se añadieron en porciones secuencialmente. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 min, luego se le añadió piridina anhidra (0,784 ml, 9,69 mmol) a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y a temperatura ambiente durante 16 h más, y luego se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml). Se continuó agitando durante 10 min más, y luego la solución se extrajo con acetato de etilo (2 × 40 ml). Se combinaron los extractos orgánicos y se lavaron con salmuera (20 ml), luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Se eliminó el solvente al vacío. El residuo se purificó por cromatografía automatizada, utilizando un gradiente de acetato de etilo en heptano (5-40 %), para proporcionar el *compuesto del título* (235 mg, 73 %) como un sólido amarillo. δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 7,53 (d, J 2,1 Hz, 1H), 6,85 (d, J 2,1 Hz, 1H), 4,29 (s, 3H), 2,60 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,22 (s, 6H). HPLC-MS (método 5): MH^+ m/z 258, TR 2,13 min.

Intermedio 65

4-Cicloheptiliden-2-(2-metilpirazol-3-il)oxazol-5-ona

Se añadió tetracloruro de titanio en DCM (1 M, 4,8 ml, 4,80 mmol) a THF anhidro (9 ml) a -10 °C. Se le añadieron secuencialmente una solución del *intermedio 37* (200 mg, 1,21 mmol) en THF anhidro (1,5 ml) y una solución de cicloheptanona (272 mg, 2,42 mmol) en THF anhidro (1,5 ml) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 min, y luego se le añadió piridina anhidra (0,784 ml, 9,69 mmol) a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y a temperatura ambiente durante 16 h más, y luego se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml). Se continuó agitando durante 10 min más, y luego la solución se extrajo con acetato de etilo (2 × 40 ml). Se combinaron los extractos orgánicos y se lavaron con salmuera (20 ml), luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Se eliminó el solvente al vacío. El residuo se purificó por cromatografía, utilizando un gradiente de acetato de etilo en heptano (5-40 %), para proporcionar el *compuesto del título* (201 mg, 64 %) como un sólido beige. δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 7,53 (d, J 1,9 Hz, 1H), 6,86 (d, J 1,9 Hz, 1H), 4,28 (s, 3H), 3,12-3,05 (m, 2H), 3,02-2,94 (m, 2H), 1,83-1,73 (m, 4H), 1,65-1,57 (m, 4H). HPLC-MS (método 4): MH^+ m/z 260, TR 3,09 min.

Intermedio 66 (procedimiento H)

4-Cicloheptil-2-(2-metilpirazol-3-il)-4H-oxazol-5-ona

A una solución agitada del *intermedio 65* (120 mg, 0,52 mmol) en THF anhidro (6 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbón vegetal (humedad al 50 %, 12 mg, 20 % en peso) como una sola porción. La mezcla de reacción se colocó en una atmósfera de hidrógeno gaseoso (3 ciclos de vacío/nitrógeno gaseoso seguidos de 3 ciclos de vacío/hidrógeno gaseoso). Se continuó agitando a temperatura ambiente durante 5 h. Se le añadió acetonitrilo anhidro (6 ml) y se continuó agitando en una atmósfera de hidrógeno gaseoso durante 16 h más. El catalizador se eliminó por filtración sobre tierra de diatomeas, enjuagando la torta del filtro con THF seco (2 × 5 ml). El solvente se concentró al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (66 mg, 65 %) como un aceite gris pálido. HPLC-MS (método 4): $(M-H)^-$ m/z 260, TR 3,13 min.

Intermedio 67

4-(Biciclo[3.2.1]octán-3-iliden)-2-(2-metilpirazol-3-il)oxazol-5-ona

Se añadió tetracloruro de titanio en DCM (1 M, 4,8 ml, 4,80 mmol) a THF anhidro (9 ml) a -10 °C. Se le añadieron secuencialmente una solución del *intermedio 37* (200 mg, 1,21 mmol) en THF anhidro (1,5 ml) y una solución de biciclo[3.2.1]octán-3-ona (301 mg, 2,42 mmol) en THF anhidro (1,5 ml) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 min, y luego se le añadió piridina anhidra (0,784 ml, 9,69 mmol) a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y a temperatura ambiente durante 16 h más, y luego se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml). Se continuó agitando durante 10 min más, luego la solución se extrajo con acetato de etilo (2 × 40 ml). Se combinaron los extractos orgánicos y lavaron con salmuera (20 ml), luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Se eliminó el solvente al vacío. El residuo se purificó por cromatografía, utilizando un gradiente de acetato de etilo en heptano (5-40 %), para proporcionar el *compuesto del título* (261 mg, 79 %) como un sólido de color amarillo. δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 7,53 (d, J 2,1 Hz, 1H), 6,86 (d, J 2,1 Hz, 1H), 4,27 (s, 3H), 3,75-3,64 (m, 1H), 3,35-3,24 (m, 1H), 2,56-2,46 (m, 2H), 2,38 (t, J 16,2 Hz, 2H), 1,77 (t, J 11,4 Hz, 2H), 1,71-1,62 (m, 2H), 1,49-1,36 (m, 2H). HPLC-MS (método 4): MH^+ m/z 272, TR 3,15 min.

Intermedio 68

4-(Biciclo[3.2.1]octán-3-il)-2-(2-metilpirazol-3-il)-4H-oxazol-5-ona

A una solución agitada del *intermedio 67* (200 mg, 0,74 mmol) en acetonitrilo anhidro (10 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbón vegetal (humedad del 50 %, 40 mg, 20 % en peso) como una sola porción. La mezcla de reacción se colocó en una atmósfera de hidrógeno gaseoso. Se continuó agitando a temperatura ambiente durante 6 h. El catalizador se eliminó por filtración sobre tierra de diatomeas, enjuagando la torta del filtro con acetonitrilo seco (2 × 5 ml). El solvente se concentró al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (200 mg, 84 %) como un aceite gris

pálido. δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 7,53 (d, J 2,1 Hz, 1H), 6,79 (d, J 2,0 Hz, 1H), 4,33 (d, J 6,6 Hz, 1H), 4,24 (s, 3H), 2,34-2,24 (m, 2H), 2,23-2,02 (m, 3H), 1,95-1,83 (m, 1H), 1,77-1,64 (m, 3H), 1,47-1,35 (m, 3H), 1,21-1,13 (m, 1H). HPLC-MS (método 4): (M-H) m/z 272, TR 3,13 min.

Intermedio 69

5 4-(5-Cloro-7-biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trieniliden)-2-(2-metilpirazol-3-il)oxazol-5-ona

Se añadió tetracloruro de titanio en DCM (1 M, 4,8 ml, 4,80 mmol) a THF anhidro (9 ml) a -10 °C. Se le añadieron en porciones secuencialmente una solución del *intermedio 37* (200 mg, 1,21 mmol) en THF anhidro (1,5 ml) y una solución de 5-clorobiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-ona (369 mg, 2,42 mmol) en THF anhidro (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 min, y luego se le añadió piridina anhidra (0,784 ml, 9,69 mmol) a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y a temperatura ambiente durante 16 h más, y luego se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml). Se continuó agitando durante 10 min más, luego la solución se extrajo con acetato de etilo (2 × 40 ml). Se combinaron los extractos orgánicos y se lavaron con salmuera (20 ml), luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Se eliminó el solvente al vacío. El residuo se purificó por cromatografía automatizada, utilizando un gradiente de acetato de etilo en heptano (5-50 %), para obtener el *compuesto del título* (159 mg, 44 %) como un sólido de color amarillo. δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 7,57 (d, J 2,1 Hz, 1H), 7,39 (dd, J 8,2, 6,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J 7,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J 6,8 Hz, 1H), 6,92 (d, J 2,1 Hz, 1H), 4,38 (s, 3H), 4,09 (s, 2H). HPLC-MS (método 4): MH+ m/z 300, TR 3,18 min.

Intermedio 70

4-(2,3-Dimetilciclobutiliden)-2-(2-metilpirazol-3-il)oxazol-5-ona

Se añadió tetracloruro de titanio en DCM (1 M, 4,8 ml, 4,80 mmol) a THF anhidro (9 ml) a -10 °C. Se le añadieron secuencialmente una solución del *intermedio 37* (200 mg, 1,21 mmol) en THF anhidro (1,5 ml) y una solución de 2,3-dimetilciclobután-1-ona (238 mg, 2,42 mmol) en THF anhidro (1,5 ml) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 min, y luego se le añadió piridina anhidra (0,784 ml, 9,69 mmol) a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y a temperatura ambiente durante 16 h más, y luego se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml). Se continuó agitando durante 10 min más, y luego la solución se extrajo con acetato de etilo (2 × 40 ml). Se combinaron los extractos orgánicos y se lavaron con salmuera (20 ml), luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Se eliminó el solvente al vacío. El residuo se purificó por cromatografía automatizada, utilizando un gradiente de acetato de etilo en heptano (5-40 %) para obtener el *compuesto del título* (mezcla de estereoisómeros; 173 mg, 58 %) como un sólido de color amarillo. HPLC-MS (método 4): MH+ m/z 246, TR 2,90 min (49 %) y TR 2,95 min (51 %).

Intermedio 71

6-Bromo-4-fluoro-2-oxoindolín-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se añadió gota a gota dicarbonato de di-*tert*-butilo (853,88 mg, 3,91 mmol) en THF (8 ml) a una suspensión agitada de 6-bromo-4-fluoroindolín-2-ona (900 mg, 3,91 mmol) e hidrogenocarbonato de sodio (1,15 g, 13,69 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se calentó, con agitación, a 50 °C durante 4,5 h, luego se eliminó el sólido por filtración y se eliminó el solvente al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, utilizando un gradiente de *tert*-butilmetiléter en heptano (0-20 %), para proporcionar el *compuesto del título* (1,04 g, 80 %) como un sólido amarillo. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 7,86 (s, 1H), 7,07 (dd, J 7,9, 1,5 Hz, 1H), 3,60 (s, 2H), 1,64 (s, 9H). HPLC-MS (método 5): MH+ m/z 328,2, 330,0, TR 2,05 min.

40 Intermedio 72

6-Bromo-4-fluoro-2-oxospiro[indolín-3,4'-tetrahidropiran]-1-carboxilato de *tert*-butilo

Una solución agitada del *intermedio 71* (0,8 g, 2,42 mmol) y 1-yodo-2-(2-yodoetoxi)etano (0,38 ml, 2,67 mmol) en DMF anhidro (16 ml) se enfrió a -15 °C y se purgó con nitrógeno durante 5 min, y luego se le añadió carbonato de cesio (3,16 g, 9,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, con calentamiento a 20 °C. Se le añadió agua (30 ml) y la fase acuosa se extrajo con *tert*-butilmetiléter (3 × 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 × 30 ml) y salmuera (30 ml), luego se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El material bruto resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, usando un gradiente de *tert*-butilmetiléter en heptano (0-15 %), para proporcionar el *compuesto del título* (927,9 mg, 86 %) como un sólido amarillo. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 7,90 (d, J 1,3 Hz, 1H), 7,06 (dd, J 9,1, 1,6 Hz, 1H), 4,26 (t, J 11,8 Hz, 2H), 3,89 (dd, J 11,9, 3,6 Hz, 2H), 2,45-2,33 (m, 2H), 1,75-1,69 (m, 2H), 1,65 (s, 9H). HPLC-MS (método 5): [M+H-BOC]+ m/z 300,0, 302,0, TR 2,11 min.

Intermedio 73

6-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-4-fluoro-2-oxospiro[indolín-3,4'-tetrahidropiran]-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se añadió acetato de paladio (II) (17 mg, 0,08 mmol) a una mezcla desgasificada con nitrógeno del *intermedio 72* (476 mg, 1,19 mmol), carbamato de *tert*-butilo (170 mg, 1,45 mmol), XPhos (30 mg, 0,06 mmol) y carbonato de cesio (776

mg, 2,38 mmol) en tolueno anhidro (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 3 h. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de tierra de diatomeas y se enjuagó con tolueno (2 × 5 ml). El filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, utilizando un gradiente de *tert*-butilmetiléter en heptano (0-20 %), para producir el *compuesto del título* (533 mg, 87 %) como un aceite de color marrón pálido que, al reposar, se cristalizó en un sólido blanquecino. δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 7,63 (d, *J* 1,6 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J* 11,8, 1,5 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,25 (t, *J* 11,5 Hz, 2H), 3,95-3,80 (m, 2H), 2,46-2,26 (m, 2H), 1,72 (d, *J* 14,6 Hz, 2H), 1,64 (s, 9H), 1,51 (s, 9H). HPLC-MS (método 5): $[\text{M}-\text{H}]^-$ *m/z* 435,0, TR 2,09 min.

Intermedio 74

6-Amino-4-fluoroespiro[indolín-3,4'-tetrahidropiran]-2-ona

Se añadió ácido trifluoroacético (2,72 ml, 33,4 mmol) a una solución del *intermedio* 73 (86%, 339 mg, 0,67 mmol) en DCM (4,75 ml) a 20 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 3 h, luego se inactivó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 ml) y se extrajo con DCM (3 × 15 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se filtraron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El material bruto resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, utilizando un gradiente de *tert*-butilmetiléter en heptano (0-100 %) seguido de un gradiente de MeOH en *tert*-butilmetiléter (0-10 %). Se combinaron las fracciones relevantes y se concentraron al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (53,9 mg, 41 %) como un sólido blanquecino. δ_{H} (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 10,27 (s, 1H), 5,95 (d, *J* 1,6 Hz, 1H), 5,88 (dd, *J* 12,8, 1,6 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,04 (t, *J* 10,1 Hz, 2H), 3,79-3,69 (m, 2H), 1,93 (ddd, *J* 14,2, 10,3, 4,4 Hz, 2H), 1,69-1,59 (m, 2H). uPLC-MS (método 1): MH^+ *m/z* 237,1, TR 1,49 min.

Intermedio 75

4-(4-Metilciclohexiliden)-2-(2-metilpirazol-3-il)oxazol-5-ona

Se añadió tetracloruro de titanio en DCM (1 M, 48 ml, 48,0 mmol) a THF anhidro (90 ml) a -10 °C. Se le añadieron secuencialmente una solución del *intermedio* 37 (2,00 g, 12,10 mmol) en THF anhidro (15 ml) y una solución de 4-metilciclohexanona (2,72 g, 24,20 mmol) en THF anhidro (15 ml) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 min, y luego se le añadió piridina anhidra (7,84 ml, 96,9 mmol) a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y a 20 °C durante 16 h más, y luego se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 ml). Se continuó agitando durante 10 min más, y luego la solución se extrajo con acetato de etilo (2 × 400 ml). Se combinaron los extractos orgánicos y se lavaron con salmuera (200 ml), luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Se retiró el solvente al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, utilizando un gradiente de acetato de etilo en heptano (5-40 %), para proporcionar el *compuesto del título* (2,90 g, 92 %) como un sólido amarillo pálido. δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 7,53 (d, *J* 2,1 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* 2,1 Hz, 1H), 4,28 (s, 3H), 3,89-3,81 (m, 1H), 3,44-3,36 (m, 1H), 2,30-2,18 (m, 2H), 2,04-1,96 (m, 2H), 1,81-1,71 (m, 1H), 1,28-1,18 (m, 2H), 0,97 (d, *J* 6,6 Hz, 3H). HPLC-MS (método 19): MH^+ *m/z* 260,2, TR 3,21 min.

Intermedio 76

N-{2-[(4-Fluoro-2-oxospiro[indolín-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]-1-(4-metil-ciclohexiliden)-2-oxoetil}-2-metilpirazol-3-carboxamida

Se añadió ácido acético (0,09 ml, 1,63 mmol) a una solución agitada del *intermedio* 74 (73,3 mg, 0,11 mmol) y del *intermedio* 75 (39 μl , 0,15 mmol) en THF anhidro (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 18 h en nitrógeno en un tubo sellado, y luego se eliminó el solvente al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, utilizando un gradiente de *tert*-butilmetiléter en heptano (0-100 %) seguido de un gradiente de MeOH en *tert*-butilmetiléter (0-20 %), para proporcionar el *compuesto del título* (73 mg, 91 %) como un sólido blanquecino. δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 9,33 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,44 (d, *J* 2,1 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* 2,1 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* 9,3 Hz, 1H), 4,26 (t, *J* 10,2 Hz, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,94-3,87 (m, 2H), 2,83 (d, *J* 12,6 Hz, 1H), 2,73-2,67 (m, 1H), 2,30-2,19 (m, 2H), 2,16-2,05 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 2H), 1,79-1,71 (m, 2H), 1,67-1,61 (m, 1H), 1,16-1,10 (m, 2H), 0,92 (d, *J* 6,5 Hz, 3H). uPLC-MS (método 1): MH^+ *m/z* 496,2, TR 1,78 min.

Intermedio 77

N-[(1S)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolín-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]etil]carbamato de *tert*-butilo

Se añadió DIPEA (0,15 ml, 0,92 mmol) a una solución agitada del *intermedio* 2 (100 mg, 0,46 mmol), ácido (2S)-[(*tert*-butoxicarbonil)amino](ciclohexil)etanoico (118 mg, 0,46 mmol) y HATU (209 mg, 0,55 mmol) en THF anhidro (2,5 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 72 h, y luego se le añadieron agua (5 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2,5 ml). Se continuó agitando durante 10 min más. La mezcla de reacción lechosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 10 ml). Se combinaron los extractos orgánicos y se lavaron con salmuera (10 ml), luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Se eliminó el solvente al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, utilizando un gradiente de acetato de etilo en heptano (5-100 %), para proporcionar el *compuesto del título* (166 mg, 77 %) como un vidrio incoloro. δ_{H} (250

MHz, DMSO- d_6) 10,38 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 7,42 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,38 (d, J 1,8 Hz, 1H), 7,07 (dd, J 8,2, 1,7 Hz, 1H), 6,84 (d, J 8,7 Hz, 1H), 4,08-3,96 (m, 2H), 3,95-3,86 (m, 1H), 3,85-3,72 (m, 2H), 1,81-1,50 (m, 10H), 1,38 (s, 9H), 1,18-0,96 (m, 5H). HPLC-MS (método 5): MH^+ m/z 458,2, TR 1,84 min.

Intermedio 78

5 (2S)-2-Amino-2-ciclohexil-*N*-(2-oxospiro[indolín-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)acetamida

Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (0,40 ml, 5,25 mmol) a una suspensión agitada del *intermedio* 77 (165 mg, 0,35 mmol) en DCM (1,4 ml). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2,5 h. Se le añadieron DCM (10 ml) y agua (5 ml), seguidos de solución acuosa de hidróxido de sodio a 4 M (1,4 ml) y se continuó agitando durante 5 min. Se recogió la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo más con una mezcla de DCM-isopropanol (2:1, 2 × 10 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se agitaron con salmuera (5 ml). La fase orgánica se separó usando una frita hidrófoba, y luego el solvente se concentró al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (111 mg, 79 %) como un sólido vítreo transparente. δ_H (250 MHz, DMSO- d_6) 10,38 (s, 1H), 9,81 (br s, 1H), 7,48-7,36 (m, 2H), 7,06 (dd, J 8,2, 1,9 Hz, 1H), 4,07-3,93 (m, 2H), 3,87-3,71 (m, 2H), 3,08 (d, J 5,1 Hz, 1H), 1,84-1,42 (m, 10H), 1,25-1,07 (m, 5H). HPLC-MS (método 5): MH^+ m/z 358,2, TR 1,45 min.

15 Intermedio 79

2-Isopropil-*N*-[(1S)-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-2-({2-oxo-1-[2-(trimetilsilil)-etoximetil]espiro[pirroló[3,2-*c*]piridin-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]etil]-pirazol-3-carboxamida (isómero *trans*)

Se preparó a partir del *intermedio* 107 (150 mg, 0,26 mmol) y el ácido 2-isopropilpirazol-3-carboxílico (61,1 mg, 0,4 mmol) de acuerdo con el *procedimiento* A, y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, usando un gradiente de *tert*-butilmetiléter en heptano (0-100 %), para dar el *compuesto del título* (115,4 mg, 57 %) como un polvo blanco. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 10,74 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,53 (d, J 8,0 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,61 (d, J 1,9 Hz, 1H), 7,04 (d, J 2,0 Hz, 1H), 5,54-5,44 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,60 (t, J 8,2 Hz, 1H), 4,15-4,08 (m, 2H), 3,96 (t, J 8,0 Hz, 2H), 3,64-3,57 (m, 2H), 1,99-1,86 (m, 4H), 1,86-1,74 (m, 4H), 1,71-1,61 (m, 1H), 1,50-1,29 (m, 9H), 1,21-1,10 (m, 1H), 1,02-0,90 (m, 6H), 0,00 (s, 9H). HPLC-MS (método 3): MH^+ m/z 639,2, TR 1,45 min.

25 Intermedio 80

(2S)-2-[[6-(Difluorometil)piridazin-3-il]amino]-2-(4-metilciclohexil)-*N*-[2-oxo-1-[2-(trimetilsilil)etoximetil]espiro[pirroló[3,2-*c*]piridin-3,4'-tetrahidropiran]-6-il]-acetamida (isómero *trans*)

El *intermedio* 107 (100 mg, 0,18 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano anhidro (0,5 ml) y DIPEA (0,09 ml, 0,53 mmol) y se trató con 3-cloro-6-(difluorometil)-piridazina (50 mg, 0,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 140 °C durante 18 h, luego se enfrió a 20 °C y se inactivó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (3 × 20 ml). Se combinaron los extractos orgánicos y se lavaron con salmuera (10 ml), luego se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, utilizando un gradiente de *tert*-butilmetiléter en heptano (0-100 %) seguido de un gradiente de MeOH en *tert*-butilmetiléter (0-20 %), para proporcionar el *compuesto del título* (113,3 mg, 33 %) como un aceite de color naranja. HPLC-MS (método 5): MH^+ m/z 631,0, TR 2,16 min.

Intermedio 81

6-Cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirroló[3,2-*c*]piridina

A una solución de 6-cloro-1*H*-pirroló[3,2-*c*]piridina (5,00 g, 32,8 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió NaH (1,57 g, 39,3 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, luego se le añadió SEM-Cl (6,56 g, 39,3 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se inactivó con H_2O (100 ml) y se extrajo con DCM (3 × 100 ml). Se separó la capa orgánica y se lavó con salmuera (3 × 100 ml), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 10-15 % en hexanos) para proporcionar el *compuesto del título* (7,00 g, 75 %) como un aceite de color amarillo. δ_H (400 MHz CD_3OD) -0,07 (s, 9H), 0,87 (t, J 7,83 Hz, 2H), 3,52 (t, J 7,83 Hz, 2H), 5,57 (s, 2H), 6,71 (d, J 2,93 Hz, 1H), 7,50 (d, J 3,42 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 8,61 (s, 1H). HPLC-MS (método 6): MH^+ m/z 283,3, TR 2,12 min.

Intermedio 82

3,3-Dibromo-6-cloro-1-[2-(trimetilsilil)etoximetil]pirroló[3,2-*c*]piridin-2-ona

A una solución del *intermedio* 81 (3,50 g, 12,4 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se le añadió tribromuro de piridinio (19,8 g, 61,9 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se inactivó con H_2O (100 ml), se agitó durante 10 min y se extrajo con EtOAc (2 × 100 ml). Se separó la capa orgánica y se lavó con salmuera (2 × 100 ml), luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío, para proporcionar el *compuesto del título* (5,00 g, 78 %) como un aceite rojo, que se utilizó sin más purificación. δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 0,00 (s, 9H), 0,92-1,00 (m, 2H), 3,59-3,65 (m, 2H), 5,31 (s, 2H), 7,33-7,37 (m, 1H), 8,75 (s, 1H). HPLC-MS (método 6): MH^+ m/z 457,0, TR 2,40 min.

Intermedio 83**6-Cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,3-dihidro-2H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ona**

A una solución del *intermedio 82* (5,00 g, 10,9 mmol) en THF (70 ml) se le añadió Zn (7,16 g, 109 mmol) a 0 °C, seguido de la adición gota a gota de una solución saturada de NH₄Cl (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se diluyó con EtOAc (300 ml) y se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se lavó con agua (2 × 100 ml), luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 25-30 % en hexanos) para producir el *compuesto del título* (2,00 g, 45 %) como un aceite de color amarillo pálido. δ_{H} (400 MHz CD₃OD) 0,01 (s, 9H), 0,90-0,98 (m, 2H), 3,57-3,67 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 7,18 (s, 1H), 8,14 (s, 1H). HPLC-MS (método 6): MH⁺ m/z 299,2, TR 2,08 min.

Intermedio 84**6'-Cloro-1'-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3,5,6-tetrahidrospiro[pirán-4,3'-pirrol[3,2-c]piridin-2'(1'H)-ona**

A una solución del *intermedio 83* (2,00 g, 6,69 mmol) en acetona (30 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (6,54 g, 20,1 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min, y luego se le añadió 1-yodo-2-(2-yodoetoxi)etano (4,36 g, 13,4 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h, y luego se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc (500 ml) y se lavó con agua (2 × 200 ml). Se separó la capa orgánica y se lavó con salmuera (200 ml), luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 15-20 % en hexanos) para producir el *compuesto del título* (1,20 g, 48 %) como un sólido blanquecino. δ_{H} (400 MHz, DMSO-d₆) -0,08 (s, 9H), 0,84 (t, J 7,83 Hz, 2H), 1,74-1,85 (m, 4H), 3,50 (t, J 8,07 Hz, 2H), 3,80-3,86 (m, 2H), 3,96-4,06 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 7,31 (s, 1H), 8,58 (s, 1H). HPLC-MS (método 6): MH⁺ m/z 369,0, TR 3,18 min.

Intermedio 85**N-(2-Amino-1-ciclooctil-2-oxoetil)-2-metilpirazol-3-carboxamida**

A una solución del *intermedio 13* (0,30 g, 1,02 mmol) en DCM (15 ml) se le añadieron HATU (0,58 g, 1,53 mmol) y NH₄Cl (0,22 g, 4,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min, seguido de la adición de DIPEA (0,55 ml, 3,07 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con H₂O (2 × 50 ml) y salmuera (2 × 25 ml). Se separó la capa orgánica, luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (60-70 % de EtOAc en hexanos) para producir el *compuesto del título* (0,23 g, 71 %) como un sólido blanquecino. δ_{H} (400 MHz, DMSO-d₆) 1,28-1,37 (m, 3H), 1,40-1,49 (m, 4H), 1,51-1,67 (m, 7H), 2,02-2,10 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,27 (t, J 8,80 Hz, 1H), 6,99 (d, J 1,96 Hz, 1H), 7,06 (br s, 1H), 7,43 (d, J 1,96 Hz, 1H), 7,50 (br s, 1H), 8,19 (d, J 9,29 Hz, 1H). HPLC-MS (método 6): MH⁺ m/z 293,1, TR 1,66 min.

Intermedio 86**N-[1-Ciclooctil-2-oxo-2-((2-oxo-1-[[2-(trimetilsilil)etoximetil]espiro[pirrol[3,2-c]piridin-3,4'-tetrahidropiran]-6-il]amino)etil]-2-metilpirazol-3-carboxamida**

A una solución del *intermedio 85* (0,16 g, 0,54 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se le añadió el *intermedio 84* (0,20 g, 0,54 mmol) y Cs₂CO₃ (0,53 g, 1,63 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 10 min, y luego se purgó con Pd₂(dba)₃ (0,05 g, 0,05 mmol) y Xantphos (0,03 g, 0,05 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h, luego se diluyó con EtOAc (30 ml), se filtró a través de una capa de Celite y se lavó con agua (2 × 20 ml). Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (60-70 % de EtOAc en hexanos) para producir el *compuesto del título* (0,08 g, 23 %) como un sólido amarillo claro. δ_{H} (400 MHz, DMSO-d₆) -0,11 (s, 9H), 0,80-0,90 (m, 2H), 1,38-1,59 (m, 10H), 1,62-1,77 (m, 5H), 1,78-1,87 (m, 2H), 2,16-2,19 (m, 1H), 3,49 (t, J 7,58 Hz, 2H), 3,80-3,91 (m, 3H), 3,97-4,00 (m, 1H), 4,02 (s, 4H), 4,59 (t, J 8,31 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,42 (d, J 8,31 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 10,71 (s, 1H). HPLC-MS (método 6): MH⁺ m/z 625,3, TR 2,37 min.

Intermedio 87**2-(5-Bromo-3-nitropiridin-2-il)malonato de dietilo**

A una solución de malonato de dietilo (25,3 g, 158 mmol) en DMF (45 ml) se le añadió K₂CO₃ (43,6 g, 316 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 10 min y luego se le añadió 5-bromo-2-cloro-3-nitropiridina (25,0 g, 105 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se diluyó con EtOAc (250 ml) y se lavó con agua (3 × 250 ml). Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 20 % en hexanos) para proporcionar el *compuesto del título* (26,0 g, 68 %) como un sólido blanquecino. δ_{H} (400 MHz, DMSO-d₆) 1,19 (t, J 6,85 Hz, 6H), 4,16-4,27 (m, 4H), 5,58 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 9,09 (s, 1H). HPLC-MS (método 6): MH⁺ m/z 360,9, TR 2,04 min.

Intermedio 88**2-(5-Bromo-3-nitropiridin-2-il)acetato de etilo**

A una solución del *intermedio* 87 (26,0 g, 72,0 mmol) en DMSO:agua (1:1, 90 ml) se le añadió cloruro de litio (4,58 g, 108 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h, luego se diluyó con H₂O (110 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 110 ml). Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 10 % en hexanos) para proporcionar el *compuesto del título* (14,0 g, 67 %) como un sólido blanco. δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 1,16-1,21 (m, 3H), 4,07-4,11 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 8,82 (d, *J* 2,45 Hz, 1H), 9,04 (d, *J* 1,96 Hz, 1H). HPLC-MS (método 6): MH⁺ *m/z* 290,8, TR 1,90 min.

Intermedio 89**6-Bromo-1,3-dihidro-2H-pirrol[3,2-*b*]piridin-2-ona**

A una solución del *intermedio* 88 (10,0 g, 34,6 mmol) en ácido acético (200 ml) se le añadió hierro (9,51 g, 173 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 4 h, luego se diluyó con EtOAc (200 ml), se agitó durante 15 min, se filtró a través de una capa de Celite y se lavó con EtOAc (3 × 200 ml). Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se disolvió en MeOH al 5 % en EtOAc (30 ml) y se adsorbió sobre Fluorosil. La suspensión resultante se filtró a través de una capa de Celite y se lavó con MeOH al 5 % en EtOAc (3 × 200 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío, para proporcionar el *compuesto del título* (5,00 g, 68 %) como un sólido marrón. δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 3,57 (s, 2H), 7,30 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 10,67 (br s, 1H). HPLC-MS (método 6): MH⁺ *m/z* 213,0, TR 1,31 min.

Intermedio 90**6'-Bromo-2,3,5,6-tetrahidrospiro[pirán-4,3'-pirrolo[3,2-*b*]piridin]-2'(1'*H*)-ona**

A una solución del *intermedio* 89 (2,00 g, 9,39 mmol) en DMSO (20 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (3,05 g, 9,39 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y luego se le añadió 1-yodo-2-(2-yodoetoxi)etano (3,05 g, 9,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, luego se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 50 ml). Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 20 % en hexanos) para proporcionar el *compuesto del título* (0,45 g, 17 %) como un líquido marrón claro. δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 1,58-1,67 (m, 2H), 1,77-1,83 (m, 2H), 3,85-3,96 (m, 2H), 3,98-4,08 (m, 2H), 7,39 (d, *J* 1,96 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* 1,96 Hz, 1H), 10,78 (s, 1H). HPLC-MS (método 6): MH⁺ *m/z* 283,1, TR 1,54 min.

Intermedio 91**6'-Bromo-1'-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3,5,6-tetrahidrospiro[pirán-4,3'-pirrolo[3,2-*b*]piridin]-2'(1'*H*)-ona**

A una solución del *intermedio* 90 (0,40 g, 1,41 mmol) en THF (10 ml) se le añadió NaH (0,05 g, 2,12 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y luego se le añadió SEM-Cl (0,35 g, 2,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 × 50 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con H₂O (100 ml) y salmuera (100 ml), luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 20 % en hexanos) para proporcionar el *compuesto del título* (0,40 g, 43 %) como un sólido blanco. HPLC-MS (método 6): MH⁺ *m/z* 415,1, TR 2,34 min.

Intermedio 92***N*-[1-Ciclooctil-2-oxo-2-({2-oxo-1-[2-(trimetilsilil)etoximetil]espiro[pirrolo[3,2-*b*]piridin-3,4'-tetrahidropiran]-6-il]amino)etil]-2-metilpirazol-3-carboxamida**

A una solución del *intermedio* 91 (0,30 g, 0,73 mmol) en *tert*-butanol (10 ml) se le añadieron el *intermedio* 85 (0,21 g, 0,73 mmol) y K₂CO₃ (0,20 g, 1,45 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 10 min, y luego se purgó con Pd₂(dba)₃ (0,07 g, 0,07 mmol) y XPhos (0,03 g, 0,07 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h, luego se diluyó con EtOAc (100 ml) y se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se lavó con agua (2 × 50 ml). Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 50-60 % en hexanos) para producir el *compuesto del título* (0,16 g, 29 %) como un sólido de color amarillo claro. δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) -0,10 (s, 6H), 0,81-0,88 (m, 2H), 1,38-1,48 (m, 4H), 1,50-1,61 (m, 4H), 1,63-1,73 (m, 3H), 1,78-1,86 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 3,15-3,17 (m, 6H), 3,49 (t, *J* 7,78 Hz, 2H), 3,90-3,98 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 4,07-4,12 (m, 3H), 4,47 (t, *J* 8,66 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 7,06 (d, *J* 2,01 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* 2,01 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* 1,76 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* 1,76 Hz, 1H), 8,57 (d, *J* 8,28 Hz, 1H), 10,56 (s, 1H). HPLC-MS (método 6): MH⁺ *m/z* 625,3, TR 2,34 min.

Intermedio 93**2,4-Dicloro-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina**

A una solución de 2,4-dicloropirrolo[2,3-*d*]pirimidina (10,0 g, 53,2 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió NaH (1,91 g, 79,8 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, luego se le añadió SEM-Cl (9,30 ml, 79,8 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se inactivó con agua helada (200 g) y se extrajo con éter dietílico (3 × 150 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (0-20 % de EtOAc en hexanos) para producir el *compuesto del título* (12,0 g, 71 %) como un aceite de color amarillo. HPLC-MS (método 6): MH⁺ *m/z* 317,9, TR 2,47 min.

Intermedio 94

2-[(2-Cloropirrolo[2,3-*d*]pirimidín-7-il)metoxi]etil(trimetil)silano

A una solución del *intermedio 93* (1,50 g, 4,71 mmol) en EtOH (15 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbón vegetal (0,15 g, 1,41 mmol), seguido de trietilamina (3,28 ml, 23,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h con presión de hidrógeno, y luego se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (0-20 % de EtOAc en hexanos) para producir el *compuesto del título* (0,36 g, 27 %) como un aceite amarillo. δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) -0,10 (s, 9H), 0,80-0,88 (m, 2H), 3,52 (t, *J* 8,07 Hz, 2H), 5,58 (s, 2H), 6,74 (d, *J* 3,42 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* 3,91 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H). HPLC-MS (método 6): MH⁺ *m/z* 283,9, TR 2,14 min.

Intermedio 95

5,5-Dibromo-2-cloro-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidín-6-ona

A una solución del *intermedio 94* (1,00 g, 3,52 mmol) en *tert*-butanol (10 ml) y agua (10 ml) se le añadió NBS (1,88 g, 10,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se diluyó con agua (50 ml), se neutralizó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (3 × 50 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (0-20 % de EtOAc en hexanos) para producir el *compuesto del título* (0,93 g, 71 %) como un aceite rojo. δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) -0,06 (s, 9H), 0,88 (t, *J* 7,83 Hz, 2H), 3,59-3,67 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 8,97 (s, 1H).

Intermedio 96

2-Cloro-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidín-6-ona

A una solución del *intermedio 95* (2,00 g, 4,37 mmol) en THF (20 ml) y ácido acético (5 ml) se le añadió Zn (1,43 g, 21,9 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y luego se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 50 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (0-20 % de EtOAc en hexanos) para producir el *compuesto del título* (0,93 g, 71 %) como un aceite rojo. δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) -0,04 (s, 9H), 0,85-0,92 (m, 2H), 3,55-3,64 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 8,35 (s, 1H).

Intermedio 97

2'-Cloro-7'-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3,5,6-tetrahidrospiro[pirán-4,5'-pirrolo[2,3-*d*]pirimidín]-6'-(7'*H*)-ona

A una solución del *intermedio 96* (0,90 g, 3,00 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (2,93 g, 9,01 mmol), seguido de 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (1,04 g, 4,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, luego se vertió en hielo y se extrajo con EtOAc (3 × 100 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (0-20 % de EtOAc en hexanos) para producir el *compuesto del título* (0,43 g, 38 %) como un sólido de color naranja. δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) -0,06 (s, 9H), 0,87 (t, *J* 8,07 Hz, 2H), 1,70-1,78 (m, 2H), 1,82-1,95 (m, 2H), 3,55-3,63 (m, 2H), 3,77-3,86 (m, 2H), 3,93-4,00 (m, 2H), 5,05 (s, 2H), 8,85 (s, 1H). HPLC-MS (método 6): MH⁺ *m/z* 370,0, TR 2,21 min.

Intermedio 98

N-[1-Ciclooctil-2-oxo-2-((6-oxo-7-[[2-(trimetilsilil)etoximetil]espiro[pirrolo[2,3-*d*]pirimidín-5,4'-tetrahidropiran]-2-il]amino)etil]-2-metilpirazol-3-carboxamida

A una solución del *intermedio 97* (0,25 g, 0,68 mmol) y del *intermedio 85* (0,20 g, 0,68 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se le añadieron Cs₂CO₃ (0,44 g, 1,35 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,06 g, 0,10 mmol) y Xantphos (0,04 g, 0,07 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h, y luego se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se extrajo con EtOAc (3 × 20 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 0-30 % en hexanos) para proporcionar el *compuesto del título* (0,26 g, 31 %) como un sólido de color naranja. δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) -0,10 (s, 9H), 0,85-0,88 (m, 2H), 1,43-1,47 (m, 8H), 1,56 (d, *J* 12,31 Hz, 2H), 1,60-1,74 (m, 6H), 1,85-

1,94 (m, 2H), 2,15-2,23 (m, 1H), 3,61 (t, J 7,88 Hz, 2H), 3,83 (t, J 9,35 Hz, 2H), 3,95-3,97 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 4,69-4,74 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 7,03 (d, J 1,97 Hz, 1H), 7,47 (d, J 1,97 Hz, 1H), 8,41 (d, J 8,37 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 10,81 (s, 1H). HPLC-MS (método 6): MH^+ m/z 626,4, TR 2,26 min.

Intermedio 99

5 6-Bromo-1-metilespiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-2-ona

Una suspensión de 6-bromo-1,2-dihidrospiro[indol-3,4'-oxan]-2-ona (555 mg, 1,95 mmol) en DMF (8 ml) se trató con yoduro de metilo (135 μ l, 2,2 mmol), luego se enfrió a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno y se trató con hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 80 mg, 2,0 mmol). La mezcla resultante se puso a calentar a 20 °C durante 2 h, luego se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 $\times$ 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 $\times$ 25 ml) y salmuera (30 ml), luego se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío, para proporcionar el *compuesto del título* (550 mg, 94 %) como un sólido blanco. δ_H (400 MHz, $DMSO-d_6$) 7,50 (d, J 7,9 Hz, 1H), 7,28 (d, J 1,8 Hz, 1H), 7,22 (dd, J 7,9, 1,8 Hz, 1H), 4,04 (ddd, J 11,6, 6,9, 4,8 Hz, 2H), 3,85-3,75 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 1,72 (ddd, J 5,8, 4,5, 1,9 Hz, 4H).

Intermedio 100

15 *N*-(1-Metil-2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)carbamato de *tert*-butilo

Una suspensión del *intermedio 99* (550 mg, 1,9 mmol), carbonato de cesio (1,3 g, 4 mmol), carbamato de *tert*-butilo (250 mg, 2,1 mmol), XPhos (45 mg, 0,09 mmol) y acetato de paladio (25 mg, 0,11 mmol) en tolueno (10 ml) se calentó a 90 °C en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se enfrió la mezcla de reacción, y luego se diluyó con EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml, luego 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml) y se secaron sobre $MgSO_4$, luego se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, utilizando un gradiente de acetato de etilo en heptano (0-60 %), para proporcionar el *compuesto del título* (570 mg, 92 %) como un polvo blanco. δ_H (400 MHz, $DMSO-d_6$) 9,42 (s, 1H), 7,43 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,29 (d, J 1,9 Hz, 1H), 6,99 (dd, J 8,1, 1,9 Hz, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,81 (ddd, J 11,2, 6,7, 3,9 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,77-1,58 (m, 4H), 1,49 (s, 9H). HPLC-MS (método 6): MH^+ m/z 333, TR 1,93 min.

Intermedio 101

6-Amino-1-metilespiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-2-ona

Una solución del *intermedio 100* (740 mg, 2,22 mmol) en DCM (10 ml) se enfrió a 0 °C y luego se trató con TFA (5 ml). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h, y luego se concentró al vacío. El residuo se aplicó a un cartucho de intercambio iónico SCX2 y se eluyó con metanol, seguido de NH_3 en metanol (3 M), para dar el *compuesto del título* (350 mg, 68 %) como un sólido ceroso beige. δ_H (400 MHz, $DMSO-d_6$) 7,21-7,12 (m, 1H), 6,26-6,18 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,00 (ddd, J 11,2, 7,2, 3,7 Hz, 2H), 3,78 (ddd, J 11,2, 7,2, 3,7 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,70 (ddd, J 13,4, 7,2, 3,7 Hz, 2H), 1,56 (ddd, J 13,5, 7,3, 3,7 Hz, 2H). HPLC-MS (método 21): MH^+ m/z 233, TR 0,57 min.

35 Intermedio 102

N-(1-Ciclooctil-2-[(1-metil-2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]-2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo

Se preparó a partir del *intermedio 101* y del *intermedio 33* por un método análogo al utilizado para preparar el *intermedio 34* para dar el *compuesto del título* (cuantitativo) como un sólido blanco. δ_H (400 MHz, $DMSO-d_6$) 10,09 (s, 1H), 7,49 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,41 (d, J 1,9 Hz, 1H), 7,22 (dd, J 8,1, 1,9 Hz, 1H), 6,90 (d, J 8,8 Hz, 1H), 4,04 (ddd, J 11,2, 7,3, 3,7 Hz, 2H), 3,96 (t, J 8,4 Hz, 1H), 3,82 (ddd, J 11,1, 6,7, 4,0 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 1,95 (br s, 1H), 1,77-1,25 (m, 27H). HPLC-MS (método 6): MH^+ m/z 500, TR 2,58 min.

Intermedio 103

2-Amino-2-ciclooctil-*N*-(1-metil-2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)-acetamida; hidrocloreuro

El *intermedio 102* (50 mg, 0,10 mmol) se disolvió en metanol (1 ml) y se le añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano, 0,25 ml, 1,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 48 h y luego se concentró al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (43 mg, cuantitativo) como un aceite rosa, que se utilizó sin más purificación. HPLC-MS (método 7): MH^+ m/z 400, TR 1,21 min.

Intermedio 104

50 *N*-(1-(4-Metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]etil)carbamato de *tert*-butilo

Se preparó a partir del *intermedio 2* (2,4 g, 11,1 mmol) y ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(4-metilciclohexil)acético (3,6 g, 13,26 mmol) por un método análogo al utilizado para preparar el *intermedio 49* para dar el *compuesto del título* (4,3 g, 69 %) como un sólido blanco. δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 10,39 (s, 1H), 10,06-9,84 (m, 1H), 7,48-7,21 (m, 2H), 7,08 (td, J 8,8, 8,2, 1,9 Hz, 1H), 6,88 (m, 1H), 4,15-3,95 (m, 2H), 3,95-3,66 (m, 3H), 1,98-1,43 (m, 9H), 1,38 (s, 14H), 1,01-0,65 (m, 3H). HPLC-MS (método 7): $[M+2H-^t\text{Bu}]^+$ m/z 416, TR 2,40 min.

Intermedio 105

2-Amino-2-(4-metilciclohexil)-*N*-(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)-acetamida

Se preparó a partir del *intermedio 104* (2,11 g, 4,5 mmol) por un método análogo al utilizado para preparar el *intermedio 50* para dar el *compuesto del título* (1,53 g, 92 %) como un sólido blanco. HPLC-MS (método 7): MH^+ m/z 372, TR 1,11 min.

Intermedio 106

N-[(1*S*)-1-(4-Metilciclohexil)-2-oxo-2-({2-oxo-1-[2-(trimetilsilil)etoximetil]espiro[pirrolo[3,2-*c*]piridin-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino)etil]carbamato de *tert*-butilo (isómero *trans*)

Se preparó a partir del *intermedio 57* (2,7 g, 7,74 mmol) y del *intermedio 48* (2 g, 7,37 mmol) por un método análogo al utilizado para preparar el *intermedio 49* para dar el *compuesto del título* (4,2 g, 95 %) como un sólido blanco. δ_{H} (300 MHz, DMSO- d_6) 10,41 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 6,96 (d, J 9,2 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,85 (t, J 8,5 Hz, 2H), 3,50 (t, J 7,8 Hz, 2H), 2,00 (s, 1H), 1,90-1,43 (m, 9H), 1,38 (m, 9H), 1,18 (m, 4H), 0,85 (m, 8H), -0,09 (s, 9H). HPLC-MS (método 6): MH^+ m/z 603, TR 1,55 min.

Intermedio 107

(2*S*)-2-Amino-2-(4-metilciclohexil)-*N*-{2-oxo-1-[2-(trimetilsilil)etoximetil]-espiro[pirrolo[3,2-*c*]piridin-3,4'-tetrahidropiran]-6-il}acetamida; hidrocloreto (isómero *trans*)

A una solución del *intermedio 106* (4,2 g, 7,0 mmol) disuelto en metanol (50 ml) se le añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano, 17 ml, 68 mmol) a 20 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h y luego se concentró al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (3,74 g, 100 %) como un sólido de color rosa claro, que se utilizó sin purificación adicional. δ_{H} (300 MHz, DMSO- d_6) 11,19 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,40 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 5,19-5,02 (m, 2H), 4,08-3,97 (m, 2H), 3,96-3,79 (m, 3H), 3,61-3,41 (m, 2H), 1,90-1,55 (m, 8H), 1,32-0,97 (m, 3H), 0,96-0,75 (m, 8H), -0,08 (s, 9H). HPLC-MS (método 6): MH^+ m/z 503, TR 1,32 min.

Intermedio 108

3-Etil-*N*-[(1*S*)-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-2-({2-oxo-1-[2-(trimetilsilil)etoximetil]espiro[pirrolo[3,2-*c*]piridin-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino)etil]isoxazol-4-carboxamida (isómero *trans*)

Se preparó a partir del *intermedio 107* (2,57 g, 4,77 mmol) y ácido 3-etilisoxazol-4-carboxílico (850 mg, 5,72 mmol) de acuerdo con el *procedimiento A*, y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo en hexanos, para dar el *compuesto del título* (2,70 g, 91 %) como un sólido blanquecino. δ_{H} (300 MHz, DMSO- d_6) 10,68 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,50 (d, J 0,7 Hz, 1H), 8,40 (d, J 7,9 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 5,11-5,04 (m, 2H), 4,54 (m, 1H), 4,15-3,99 (m, 2H), 3,90-3,77 (m, 2H), 3,55-3,43 (m, 2H), 3,20-3,12 (m, 2H), 2,80-2,74 (m, 2H), 1,90-1,49 (m, 9H), 1,27-1,06 (m, 6H), 0,95-0,73 (m, 5H), -0,11 (s, 9H). HPLC-MS (método 7): MH^+ m/z 626, TR 1,65 min.

Intermedio 109

2-Etil-*N*-[(1*S*)-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-2-({2-oxo-1-[2-(trimetilsilil)etoximetil]espiro[pirrolo[3,2-*c*]piridin-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino)etil]pirazol-3-carboxamida (isómero *trans*)

Se preparó a partir del *intermedio 107* (2,56 g, 4,75 mmol) y ácido 1-etil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (840 mg, 5,69 mmol) de acuerdo con el *procedimiento A*, y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo en hexanos, para dar el *compuesto del título* (2,73 g, 92 %) como un sólido blanquecino. δ_{H} (300 MHz, DMSO- d_6) 10,66 (s, 1H), 8,54-8,40 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,49 (d, J 2,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J 2,0 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,50-4,38 (m, 2H), 4,06-3,94 (m, 1H), 3,90-3,79 (m, 2H), 3,49 (t, J 7,8 Hz, 2H), 1,90-1,51 (m, 10H), 1,35-1,24 (m, 5H), 0,92-0,78 (m, 9H), -0,11 (s, 9H). HPLC-MS (método 6): MH^+ m/z 625, TR 1,37 min.

Intermedio 110

3-Ciclopropil-*N*-[(1*S*)-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-2-({2-oxo-1-[2-(trimetilsilil)etoximetil]espiro[pirrolo[3,2-*c*]piridin-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino)etil]-isoxazol-4-carboxamida (isómero *trans*)

Se preparó a partir del *intermedio 107* (100 mg, 0,19 mmol) y ácido 3-ciclopropilisoxazol-4-carboxílico (36 mg, 0,22 mmol) de acuerdo con el *procedimiento A*, y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente

de 0-100 % de acetato de etilo en hexanos, para dar el *compuesto del título* (100 mg, 85 %) como un aceite claro, que se utilizó sin purificación adicional. HPLC-MS (método 7): MH⁺ *m/z* 638, TR 1,57 min.

Intermedio 111 (procedimiento E)

5 ***N*-[*(1S)*-1-(4-Metilciclohexil)-2-oxo-2-({2-oxo-1-[2-(trimetilsilil)etoximetil]espiro[pirrolo[3,2-*c*]piridin-3,4'-tetrahidropiran]-6-il}amino)etil]carbamato de ciclobutilo (isómero *trans*)**

Una solución del *intermedio 107* (100 mg, 0,19 mmol) en THF (5 ml) se trató con trietilamina (38 mg, 0,37 mmol) y piridina (22 mg, 0,28 mmol), seguido de la adición lenta de cloroformiato de ciclobutilo (25 mg, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 18 h, luego se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un cartucho separador de fases de frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El aceite amarillo bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, utilizando un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo en hexanos, para proporcionar el *compuesto del título* (120 mg, sobrecuant.) como un aceite transparente, que se utilizó sin purificación adicional. HPLC-MS (método 7): MH⁺ *m/z* 601, TR 1,61 min.

Intermedio 112

15 ***N*-[*(1S)*-1-(4-Metilciclohexil)-2-oxo-2-({2-oxo-1-[2-(trimetilsilil)etoximetil]-espiro[pirrolo[3,2-*c*]piridin-3,4'-tetrahidropiran]-6-il}amino)etil]-2-(3,3,3-trifluoropropil)pirazol-3-carboxamida (isómero *trans*)**

Se preparó a partir del *intermedio 107* (40 mg, 0,074 mmol) y ácido 1-(3,3,3-trifluoropropil)-1-*H*-pirazol-5-carboxílico (19,5 mg, 0,089 mmol) de acuerdo con el *procedimiento A*, y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo en hexanos, para dar el *compuesto del título* (50 mg, 97 %) como un aceite transparente. HPLC-MS (método 6): MH⁺ *m/z* 693, TR 1,44 min.

20 Intermedio 113

3-Ciclobutil-*N*-[*(1S)*-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-2-({2-oxo-1-[2-(trimetilsilil)-etoximetil]espiro[pirrolo[3,2-*c*]piridin-3,4'-tetrahidropiran]-6-il}amino)etil]-isoxazol-4-carboxamida (isómero *trans*)

Se preparó a partir del *intermedio 107* (40 mg, 0,074 mmol) y ácido 3-ciclobutylisoxazol-4-carboxílico (15 mg, 0,089 mmol) de acuerdo con el *procedimiento A*, y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo en hexanos, para dar el *compuesto del título* (45 mg, 93 %) como un aceite transparente. HPLC-MS (método 7): MH⁺ *m/z* 652, TR 1,59 min.

Intermedio 114

2-[(6-Cloropirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)metoxi]etil(trimetil)silano

A una solución de 6-cloro-1-*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (10,0 g, 65,5 mmol) en DMF (100 ml) se le añadió NaH (1,89 g, 78,6 mmol) a 0 °C. Se le añadió gota a gota SEM-Cl (13,9 ml, 78,6 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se vertió en hielo y se extrajo con EtOAc (3 × 100 ml). Se separaron las capas orgánicas combinadas, se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (50 ml), luego se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 0-5 % en hexanos) para proporcionar el *compuesto del título* (16,0 g, 86 %) como un aceite de color amarillo pálido. δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) -0,12 (s, 9H), 0,79-0,85 (m, 2H), 3,47-3,52 (m, 2H), 5,57 (s, 2H), 6,58 (d, *J* 3,42 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* 7,83 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* 3,42 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* 8,31 Hz, 1H). HPLC-MS (método 6): MH⁺ *m/z* 683,9, TR 2,44 min.

Intermedio 115

3,3-Dibromo-6-cloro-1-[2-(trimetilsilil)etoximetil]pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-ona

A una solución de tribromuro de piridinio (3,39 g, 10,6 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió la solución del *intermedio 114* (1,00 g, 3,54 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min, luego se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 250 ml). Se separaron las capas orgánicas combinadas, se lavaron con agua (250 ml) y salmuera (250 ml), luego se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 0-5 % en hexanos) para proporcionar el *compuesto del título* (1,2 g, 74 %) como un aceite rojo. δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) -0,08 (s, 9H), 0,83-0,91 (m, 2H), 3,62 (t, *J* 8,07 Hz, 2H), 5,14 (s, 2H), 7,40 (d, *J* 7,83 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* 8,31 Hz, 1H).

Intermedio 116

6-Cloro-1-[2-(trimetilsilil)etoximetil]-3-*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-ona

A una solución del *intermedio 115* (15,0 g, 32,8 mmol) en THF (150 ml) y agua (50 ml) se le añadió Zn (10,7 g, 164 mmol), seguido de la adición de NH₄Cl (8,79 g, 164 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 100 ml). Se separaron las capas orgánicas combinadas, se lavaron con agua (100 ml), salmuera (100

ml), luego se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (0-20 % de EtOAc en hexanos) para producir el *compuesto del título* (6,00 g, 61 %) como un aceite incoloro. δ_{H} (400 MHz, DMSO-*d*₆) -0,05 (s, 9H), 0,83-0,91 (m, 2H), 3,57-3,81 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 7,15 (d, *J* 7,34 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* 7,82 Hz, 1H). HPLC-MS (método 6): MH⁺ *m/z* 296,9, TR 2,23 min.

5 Intermedio 117

6-Cloro-1-[2-(trimetilsilil)etoximetil]espiro[pirrolo[2,3-*b*]piridin-3,4'-tetrahidropiran]-2-ona

A una solución del *intermedio 116* (6,00 g, 20,1 mmol) en DMF (120 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (26,2 g, 80,3 mmol), seguido de la adición de 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)-etano (6,17 ml, 40,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 100 ml). Se separaron las capas orgánicas combinadas, se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), luego se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (0-20 % de EtOAc en hexanos) para producir el *compuesto del título* (4,00 g, 45 %) como un sólido rojo. δ_{H} (400 MHz, DMSO-*d*₆) -0,02 (s, 9H), 0,83-0,92 (m, 2H), 1,75-1,85 (m, 4H) 3,58 (t, *J* 7,91 Hz, 2H) 3,75-3,87 (m, 2H), 3,96-4,06 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 7,19 (d, *J* 7,53 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* 7,78 Hz, 1H). HPLC-MS (método 6): [(M-100)+H]⁺ *m/z* 269,0, TR 3,28 min.

15 Intermedio 118

N-[1-Ciclooctil-2-oxo-2-({2-oxo-1-[2-(trimetilsilil)etoximetil]espiro[pirrolo[2,3-*b*]piridin-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino)etil]-2-metilpirazol-3-carboxamida

A una solución del *intermedio 117* (0,10 g, 0,27 mmol) en *tert*-butanol (5 ml) se le añadieron el *intermedio 85* (0,08 g, 0,27 mmol) y K₂CO₃ (0,075 g, 0,54 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 10 min, luego se purgó con Pd₂(dba)₃ (0,02 g, 0,03 mmol) y XPhos (0,01 g, 0,03 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h, luego se diluyó con EtOAc (100 ml) y se filtró a través de una capa de Celite. La capa orgánica se lavó con agua (2 × 50 ml). Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (40-50 % de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el *compuesto del título* (0,11 g, 50 %) como un sólido amarillo claro. δ_{H} (400 MHz, DMSO-*d*₆) -0,10 (s, 9H), 0,83-0,89 (m, 2H), 1,21-1,26 (m, 2H), 1,37-1,56 (m, 9H), 1,62-1,72 (m, 5H), 1,77-1,86 (m, 2H), 2,15-2,18 (m, 1H), 3,57 (t, *J* 8,07 Hz, 2H), 3,79-3,88 (m, 2H), 3,96-4,00 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,61-4,70 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 7,02 (d, *J* 1,96 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* 2,45 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* 8,31 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* 7,82 Hz, 1H), 8,46 (d, *J* 8,80 Hz, 1H), 10,68 (s, 1H). HPLC-MS (método 6): MH⁺ *m/z* 625,8, TR 2,44 min.

Intermedio 119

30 6-Bromo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-oxan]-2-ona

A una solución agitada de 6-bromo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-oxan]-2-ona (10 g, 35,4 mmol) en una mezcla de THF (150 ml) y DMF (150 ml), previamente enfriada a -5 °C, se le añadió en porciones hidruro de sodio (60 %, 1,7 g, 42,5 mmol). Se continuó agitando a 0 °C durante 30 min más, luego se le añadió gota a gota SEM-Cl (3,9 ml, 22,4 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche, luego se vertió en agua helada (600 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 300 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (300 ml) y salmuera (2 × 200 ml), luego se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, usando EtOAc al 0-100 % en heptano como eluyente, para producir el *compuesto del título* (11,84 g, 81 %) como un sólido blanco. δ_{H} (500 MHz, DMSO-*d*₆) 7,62 (d, *J* 8,0 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* 1,8 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* 8,0, 1,8 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,12 (ddd, *J* 11,7, 8,3, 3,5 Hz, 2H), 3,99-3,81 (m, 2H), 3,61-3,54 (m, 2H), 1,87 (ddd, *J* 12,5, 8,3, 4,0 Hz, 2H), 1,83-1,75 (m, 2H), 0,92 (t, *J* 7,9 Hz, 2H), 0,00 (s, 9H). HPLC-MS (método 5): MH⁺ *m/z* 294, TR 2,17 min.

Intermedio 120

Ácido 2-oxo-[2-(trimetilsilil)etoximetil]espiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-carboxílico

A una solución agitada del *intermedio 119* (1,00 g, 2,425 mmol) en THF anhidro (20 ml), previamente enfriada a -78 °C en nitrógeno, se le añadió gota a gota *n*-butillitio a 2,5 M (0,98 ml, 2,45 mmol). La temperatura se mantuvo a -78 °C durante 30 min, y luego se le añadió en porciones dióxido de carbono (~4,0 g, como gránulos de hielo seco). Se continuó agitando a -78 °C durante 20 min más. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (2 ml) y agua (1 ml), luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se diluyó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La mezcla de reacción (pH 8) se extrajo con acetato de etilo (30 ml) y se descartó la fase acuosa. La fase orgánica se extrajo con solución acuosa de hidróxido de sodio a 1 M (2 × 20 ml). Los extractos acuosos básicos se combinaron (pH 12) y el pH se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico a 12 M, y luego a pH 1-2 con ácido clorhídrico a 1 M. La fase acuosa ácida se extrajo con DCM (3 × 20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Se retiró el solvente al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (230 mg, 24 %) como un sólido de color naranja pálido. δ_{H} (250 MHz, DMSO-*d*₆) 7,71 (s, 2H), 7,59 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,06 (ddd, *J* 11,6, 8,1, 3,7 Hz, 2H), 3,89-3,79 (m, 2H), 3,50 (t, *J* 7,7 Hz, 2H), 1,87-1,67 (m, 4H), 0,84 (t, *J* 8,1 Hz, 2H), -0,09 (s, 9H). HPLC-MS (método 5): [M-H]⁻ *m/z* 376, TR 1,90 min.

Intermedio 121***N*-[1-Ciclooctil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]etil]-2-oxo-1-[2-(trimetilsilil)etoximetil]espiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-carboxamida**

Se preparó a partir del *intermedio 35* (50 mg, 0,13 mmol) y del *intermedio 120* (54 mg, 0,14 mmol) de acuerdo con el *procedimiento A*, y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de metanol en diclorometano (1-10 %), para dar el *compuesto del título* (73 mg, 75 %) como un vidrio transparente. δ_{H} (250 MHz, DMSO- d_6) 10,38 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 8,52 (d, J 8,6 Hz, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,43 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J 1,8 Hz, 1H), 7,13 (dd, J 8,2, 1,8 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,51 (t, J 9,0 Hz, 1H), 4,11-3,96 (m, 4H), 3,85 (d, J 12,0 Hz, 4H), 3,51 (t, J 7,9 Hz, 2H), 2,27-2,12 (m, 1H), 1,82-1,36 (m, 22H), 0,84 (dd, J 8,5, 7,3 Hz, 2H), -0,11 (s, 9H). HPLC-MS (método 5): $[M-H]^-$ m/z 743, TR 2,16 min.

Intermedio 122**2-Metil-*N*-[1-(4-metilciclohexiliden)-2-oxo-2-[(2-oxospiroindolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]etilo]pirazol-3-carboxamida**

Se preparó a partir del *intermedio 2* (70 mg, 0,3 mmol) y del *intermedio 75* (78 mg, 0,3 mmol) de acuerdo con el *procedimiento G*, y se purificó por cromatografía preparativa (método 8), para dar el *compuesto del título* (21,5 mg, 15%) como un sólido blanco. uPLC-MS (método 28): $[M-H]^-$ m/z 478, TR 1,28 min.

Intermedio 123**6-Amino-5-fluorospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-2-ona**

Una suspensión del *intermedio 2* (400 mg, 1,83 mmol) en THF (10 ml) se trató con 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octanobis(tetrafluoroborato) (700 mg, 1,98 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 24 h, luego se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (40 ml). Se le añadió más NaHCO₃ sólido hasta alcanzar un pH de 8,5. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 70 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre MgSO₄, luego se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó por HPLC de fase inversa (método 8) para proporcionar, después de la liofilización, el *compuesto del título* (22 mg, 5 %) como un sólido blanco. δ_{H} (250 MHz, DMSO- d_6) 10,13 (s, 1H), 7,19 (d, J 11,2 Hz, 1H), 6,32 (d, J 7,8 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,98 (ddd, J 11,3, 7,3, 3,7 Hz, 2H), 3,76 (ddd, J 11,2, 7,1, 3,8 Hz, 2H), 1,69 (ddd, J 13,5, 7,1, 3,7 Hz, 2H), 1,58 (ddd, J 13,5, 7,3, 3,8 Hz, 2H). HPLC-MS (método 6): MH⁺ m/z 237, TR 0,81 min.

Intermedio 124**7-Nitro-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-*b*]indol-2-carboxilato de *tert*-butilo**

El dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,11 g, 5,09 mmol) se añadió a una suspensión agitada de 7-nitro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-beta-carbolina (1 g, 4,6 mmol) en *tert*-butanol (46 ml) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. Lo volátil se eliminó al vacío, luego el residuo se suspendió en *tert*-butilmetiléter (20 ml) y se sonicó. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con *tert*-butilmetiléter (3 x 10 ml). Se concentró el filtrado, luego se repitió el procedimiento anterior para proporcionar una segunda cosecha del sólido. Los sólidos combinados se secaron al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (1,37 g, 93 %) como un polvo de color amarillo canario. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 11,69 (br s, 1H), 8,27 (d, J 2,0 Hz, 1H), 7,88 (dd, J 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,57 (d, J 8,7 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,68 (t, J 5,7 Hz, 2H), 2,74 (t, J 5,5 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H). HPLC-MS (método 7): MH⁺ m/z 318, TR 2,01 min.

Intermedio 125**6-Nitro-2-oxospiro[indolina-3,3'-pirrolidín]-1'-carboxilato de *tert*-butilo**

La 1-bromopirrolidín-2,5-diona (400 mg, 2,25 mmol) se añadió en porciones durante 10 min a una suspensión agitada del *intermedio 124* (680 mg, 2,12 mmol) en THF-ácido acético-agua 1:1:1 (36 ml) a 0 °C en nitrógeno. La mezcla se dejó calentar hasta aproximadamente 20 °C durante 2,5 h, y luego se inactivó con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (pH 10). El material resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (30 ml) y salmuera (30 ml), luego se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La goma de color naranja resultante se separó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, utilizando un gradiente de acetato de etilo en heptano (0-80 %), para proporcionar el *compuesto del título* (679 mg, 93 %) como un polvo de color amarillo pálido. δ_{H} (250 MHz, DMSO- d_6 , 353K) 10,65 (br s, 1H), 7,88 (dd, J 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J 2,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J 8,2 Hz, 1H), 3,78-3,59 (m, 2H), 3,59 (d, J 11,3 Hz, 1H), 3,53 (d, J 11,1 Hz, 1H), 2,36-2,08 (m, 2H), 1,45 (s, 9H). HPLC-MS (método 7): MNa⁺ m/z 356, TR 1,83 min.

Intermedio 126**6-Amino-2-oxospiro[indolina-3,3'-pirrolidín]-1'-carboxilato de *tert*-butilo**

Una suspensión del *intermedio 125* (679 mg, 2,04 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (humedad acuosa al 50 %, 200 mg, 0,09 mmol) en etanol (16 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 4 h. Los sólidos se eliminaron por filtración a través de un lecho de tierra de diatomeas, se lavaron con etanol (4 × 20 ml) y el filtrado se concentró al vacío. El polvo rosa rojizo resultante se separó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, usando un gradiente de acetato de etilo en heptano (20-100 %), para producir el *compuesto del título* (633 mg, 97 %) como un polvo de color canela claro. δ_H (250 MHz, DMSO- d_6 , 353K) 9,93 (br s, 1H), 6,87-6,76 (m, 1H), 6,23-6,14 (m, 2H), 4,88 (br s, 2H), 3,71-3,49 (m, 2H), 3,45 (d, J 10,8 Hz, 1H), 3,33 (d, J 10,8 Hz, 1H), 2,12 (ddd, J 12,5, 7,9, 6,5 Hz, 1H), 2,03-1,88 (m, 1H), 1,43 (s, 9H). HPLC-MS (método 7): MNa+ m/z 326, TR 1,64 min.

Intermedio 127

6-({2-Ciclooctil-2-[(3-metilisoxazol-4-carbonil)amino]acetil}amino)-2-oxospiro[indolina-3,3'-pirrolidín]-1'-carboxilato de *tert*-butilo

Se añadió HATU (143 mg, 0,38 mmol) a una mezcla del *intermedio 126* (100 mg, 0,31 mmol) y del *intermedio 41* (104 mg, 0,35 mmol) en DMF anhidra (1,6 ml). La mezcla se agitó a 20 °C en nitrógeno durante 16 h, luego se inactivó con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (20 ml). El material resultante se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (2 × 20 ml), luego se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite anaranjado viscoso resultante se separó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, utilizando un gradiente de acetato de etilo en heptano (0-100 %), para proporcionar, después de la liofilización, el *compuesto del título* (89,8 mg, 47 %) como un polvo blanquecino. δ_H (250 MHz, DMSO- d_6 , 353K) 10,23 (br s, 1H), 9,91 (br s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,07 (d, J 8,7 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,17-7,07 (m, 2H), 4,50 (t, J 8,3 Hz, 1H), 3,73-3,54 (m, 2H), 3,50 (d, J 10,9 Hz, 1H), 3,41 (d, J 10,8 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,20-1,96 (m, 3H), 1,79-1,35 (m, 23H). uPLC-MS (método 1): MH+ m/z 580, TR 3,74 min.

Intermedio 128

Ácido 2-ciclooctil-2-[(2-metilpirazol-3-carbonil)amino]acético

Se añadió la solución acuosa de hidróxido de litio (2 M, 2,6 ml, 5,2 mmol) a una solución agitada del *intermedio 12* (1,45 g, 4,29 mmol) en THF/MeOH 1:1 (17,2 ml). La mezcla se agitó a 20 °C al aire durante 16 h. Lo volátil se eliminó al vacío y el residuo se diluyó con agua (20 ml), y luego se lavó con *tert*-butilmetiléter (2 × 20 ml). Los lavados orgánicos combinados se extrajeron con una solución acuosa de hidróxido de sodio (20 ml). Las fases acuosas alcalinas combinadas se trataron con ácido clorhídrico acuoso a 3 M (pH 1) y se extrajeron con acetato de etilo (3 × 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio, luego se filtraron y se concentraron al vacío, para proporcionar el *compuesto del título* (1,48 g, 91 %) como un polvo blanco. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 12,69 (br s, 1H), 8,42 (d, J 8,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J 2,0 Hz, 1H), 7,01 (d, J 2,1 Hz, 1H), 4,33 (dd, J 8,5, 7,3 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,19-2,06 (m, 1H), 1,75-1,27 (m, 14H). HPLC-MS (método 5): MH+ m/z 294, TR 1,71 min.

Intermedio 129

6-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-2-oxoindolina-1-carboxilato de *tert*-butilo

El dicarbonato de di-*tert*-butilo (33,5 g, 153 mmol) se añadió en porciones a una suspensión agitada de 6-amino-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (9,1 g, 61,4 mmol) e hidrogenocarbonato de sodio (18,1 g, 215 mmol) en THF (120 ml) a 20 °C en nitrógeno. La mezcla se calentó a 70 °C durante 3,5 h. Se le añadió una porción adicional de dicarbonato de di-*tert*-butilo (6,8 g, 31,2 mmol) y se continuó calentando a 70 °C durante 1,5 h. Se le añadió una porción adicional de dicarbonato de di-*tert*-butilo (6,8 g, 31,2 mmol) y se continuó calentando a 70 °C durante 5 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y los sólidos se eliminaron por filtración a través de una capa de tierra de diatomeas, lavando con acetato de etilo (2 × 100 ml). El filtrado se concentró al vacío. La goma de color rojo oscuro resultante se separó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, usando un gradiente de acetato de etilo en heptano (0-35 %), luego se trituró con acetato de etilo/heptano 4:1, para proporcionar el *compuesto del título* (16,23 g, 76 %) como un polvo tostado. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 9,42 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,17-7,08 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,57 (s, 9H), 1,47 (s, 9H). HPLC-MS (método 5): MNa+ m/z 371, TR 1,94 min.

Intermedio 130

(2*S*)-2-(2-Etoxi-2-oxoetoxi)propanoato de etilo

Se añadió (2*S*)-2-hidroxiopropanoato de etilo (4,8 ml, 42,0 mmol) a una suspensión agitada de carbonato de potasio (5,81 g, 42,0 mmol) en DMF anhidra (42 ml). La suspensión se agitó a 20 °C en nitrógeno durante 20 min y luego se le añadió bromoacetato de etilo (4,7 ml, 42,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C en nitrógeno durante 64 h, y luego se diluyó con *tert*-butilmetiléter (50 ml). Los sólidos se eliminaron por filtración y se lavaron con *tert*-butilmetiléter (2 × 50 ml). El filtrado se concentró al vacío. El aceite de naranja resultante se separó por destilación *kugelrohr* (160-210 °C, 18 mbar) para producir el *compuesto del título* (4,57 g, 27 %) como un aceite incoloro. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 4,27 (d, J 16,5 Hz, 1H), 4,25-4,17 (m, 4H), 4,14 (q, J 6,9 Hz, 1H), 4,07 (d, J 16,5 Hz, 1H), 1,48 (d, J 6,9 Hz, 3H), 1,31-1,25 (m, 6H).

Intermedio 131**(2S)-2-(2-Hidroxietoxi)propán-1-ol**

Se añadió gota a gota una solución de hidruro de litio y aluminio en éter dietílico (4 M, 7,3 ml, 29,2 mmol) a una solución agitada del *intermedio 130* (4,57 g, 22,4 mmol) en THF anhidro (45 ml) a 0 °C en nitrógeno. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, luego a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente mediante la adición gota a gota de agua (0,55 ml), seguida de una solución acuosa de hidróxido de sodio a 2 M (1,32 ml) y luego agua (1,64 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se diluyó con acetona (50 ml) y se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas. Los residuos se lavaron con acetona (2 × 50 ml) y el filtrado se concentró al vacío. El aceite tostado se separó por destilación *kugelrohr* (90-120 °C, <1 mbar) para producir el *compuesto del título* (818 mg, 22 %) como un aceite incoloro fluido. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 3,77-3,69 (m, 3H), 3,64-3,57 (m, 2H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,25 (br s, 2H), 1,12 (d, J 6,2 Hz, 3H).

Intermedio 132**(2S)-1-Yodo-2-(2-yodoetoxi)propano**

Se añadió yodo (8,64 g, 34,0 mmol) en porciones a una solución agitada de trifenilfosfina (7,14 g, 27,2 mmol) y 1H-imidazol (1,85 g, 27,2 mmol) en éter dietílico/acetronitrilo 3:1 (54 ml) a 20 °C en nitrógeno. Después de agitar a 20 °C durante 30 min, se le añadió lentamente una solución del *intermedio 131* (0,82 g, 6,81 mmol) en éter dietílico (3 ml), seguido de un enjuague con éter dietílico (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C en la oscuridad durante 22 h. La suspensión se diluyó con *tert*-butilmetiléter (50 ml) y se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas, lavando bien con *tert*-butilmetiléter (4 × 30 ml). El filtrado se filtró a través de una segunda almohadilla de tierra de diatomeas, lavando bien con *tert*-butilmetiléter (2 × 30 ml), y luego se concentró al vacío. El aceite viscoso de color rojo oscuro resultante se separó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, usando un gradiente de acetato de etilo en heptano (0-5 %), para proporcionar el *compuesto del título* (1,44 g, 59 %) como un aceite tostado fluido. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 3,81-3,69 (m, 2H), 3,54-3,44 (m, 1H), 3,30-3,22 (m, 3H), 3,20 (dd, J 10,3, 5,7 Hz, 1H), 1,29 (d, J 6,1 Hz, 3H).

Intermedio 133**(2'S,3S)-6-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-2'-metil-2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-1-carboxilato de *tert*-butilo**

Una solución agitada del *intermedio 129* (600 mg, 1,72 mmol) y del *intermedio 132* (640 mg, 1,26 mmol) en DMF anhidro (11,5 ml) se purgó con una corriente de nitrógeno mientras se sonicaba durante 5 min. La solución se enfrió a -10 °C en nitrógeno, luego se le añadió carbonato de cesio (2,24 g, 6,89 mmol) en porciones durante 10 min. La suspensión se dejó calentar lentamente a 20 °C y se agitó durante un total de 16 h. La mezcla se inactivó mediante la adición lenta de ácido acético (0,31 ml) y se agitó a 20 °C durante 5 min. La suspensión se diluyó con agua (50 ml) y se agitó a 20 °C durante 5 min, y luego los sólidos se recogieron por filtración. Los sólidos se lavaron con agua (2 × 25 ml), y luego se disolvieron en acetato de etilo (30 ml). Se recogió el filtrado orgánico y los residuos se lavaron con acetato de etilo (2 × 20 ml). El filtrado orgánico combinado se filtró a través de papel de filtro hidrófobo y se concentró al vacío. La goma resultante de color naranja se separó mediante cromatografía en columna ultrarrápida secuencial, usando un gradiente de acetato de etilo en heptano (0-30 %), y luego HPLC preparativa (método 31), para obtener el *compuesto del título* (86,5 mg, 16 %) como un polvo blanco. δ_H (500 MHz, $DMSO-d_6$) 9,49 (s, 1H), 8,14 (d, J 1,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J 8,4 Hz, 1H), 7,16 (dd, J 8,3, 1,8 Hz, 1H), 4,04-3,83 (m, 3H), 1,90 (td, J 13,1, 5,8 Hz, 1H), 1,62-1,54 (m obs., 1H), 1,58 (s, 9H), 1,50-1,44 (m obs., 1H), 1,47 (s, 9H), 1,40 (d, J 12,7 Hz, 1H), 1,10 (d, J 6,0 Hz, 3H). uPLC-MS (método 1): $[M+2H-BOC]^+$ m/z 333, TR 4,01 min. SFC quiral (método 13, Lux C4 25 cm, MeOH al 20 %-dióxido de carbono al 80 %, 4 ml/min): TR 1,61 min (98 %).

Intermedio 134**(2'S,3R)-6-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-2'-metil-2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-1-carboxilato de *tert*-butilo**

Una solución agitada del *intermedio 129* (600 mg, 1,72 mmol) y del *intermedio 132* (640 mg, 1,26 mmol) en DMF anhidro (11,5 ml) se purgó con una corriente de nitrógeno mientras se sonicaba durante 5 min. La solución se enfrió a -10 °C en nitrógeno, luego se le añadió carbonato de cesio (2,24 g, 6,89 mmol) en porciones durante 10 min. La suspensión se dejó calentar lentamente a 20 °C y se agitó durante un total de 16 h. La mezcla se inactivó mediante la adición lenta de ácido acético (0,31 ml) y se agitó a 20 °C durante 5 min. La suspensión se diluyó con agua (50 ml) y se agitó a 20 °C durante 5 min, y luego los sólidos se recogieron por filtración. Los sólidos se lavaron con agua (2 × 25 ml), y luego se disolvieron en acetato de etilo (30 ml). El filtrado orgánico se recogió y los residuos se lavaron con acetato de etilo (2 × 20 ml). El filtrado orgánico combinado se filtró a través de papel de filtro hidrófobo y se concentró al vacío. La goma anaranjada resultante se separó mediante cromatografía en columna ultrarrápida secuencial, usando un gradiente de acetato de etilo en heptano (0-30 %), y luego HPLC preparativa (método 31), para obtener el *compuesto del título* (166 mg, 30 %) como un polvo blanquecino. δ_H (500 MHz, $DMSO-d_6$) 9,46 (s, 1H), 8,11-7,99 (m, 1H), 7,23 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,15 (dd, J 8,2, 1,8 Hz, 1H), 4,17-4,00 (m, 2H), 3,77 (dd, J 11,4, 4,5 Hz, 1H), 1,86 (td, J 13,5, 5,1 Hz, 1H), 1,71 (d, J 13,6 Hz, 1H), 1,64 (d, J 13,1 Hz, 1H), 1,58 (s, 9H), 1,52 (dd, J 13,7, 11,3 Hz, 1H), 1,47 (s,

9H), 1,08 (d, *J* 6,2 Hz, 3H). uPLC-MS (método 1): [M+2H-BOC]⁺ *m/z* 333, TR 4,06 min. SFC quiral (método 13, Lux C4 25 cm, MeOH al 15 %-dióxido de carbono al 85 %, 4 ml/min): TR 2,18 min (98 %).

Intermedio 135

(2'*S*,3*R*)-6-Amino-2'-metilespiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-2-ona

5 Se añadió ácido trifluoroacético (0,57 ml, 7,40 mmol) a una solución agitada del *intermedio 134* (160 mg, 0,37 mmol) en DCM (1,9 ml). La mezcla se agitó al aire durante 4 h, luego se diluyó con DCM (4 ml) y se inactivó con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (3 ml) y agua (3 ml). La fase orgánica se separó usando una frita hidrófoba y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 × 6 ml). El filtrado orgánico se concentró al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (99 mg, 98 %) como un polvo blanquecino. δ_{H} (500 MHz, DMSO-*d*₆) 9,99 (s, 1H), 6,80 (d, *J* 7,9 Hz, 1H), 6,13 (dd, *J* 8,0, 2,0 Hz, 1H), 6,09 (d, *J* 1,9 Hz, 1H), 5,04 (br s, 2H), 4,24-4,09 (m, 2H), 3,70 (dd, *J* 11,3, 4,3 Hz, 1H), 1,78 (td, *J* 13,3, 5,1 Hz, 1H), 1,56-1,39 (m, 3H), 1,05 (d, *J* 6,2 Hz, 3H). uPLC-MS (método 1): MH⁺ *m/z* 233, TR 1,00 min.

Intermedio 136

(2'*S*,3*S*)-6-Amino-2'-metilespiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-2-ona

15 Se añadió ácido trifluoroacético (0,29 ml, 3,76 mmol) a una solución agitada del *intermedio 133* (81 mg, 0,19 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla se agitó a 20 °C al aire durante 4 h, luego se diluyó con DCM (5 ml) y se inactivó con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (3 ml) y agua (3 ml). La fase orgánica se separó usando una frita hidrófoba y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 × 6 ml). El filtrado orgánico se concentró al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (44,9 mg, 97 %) como un polvo blanquecino. δ_{H} (500 MHz, DMSO-*d*₆) 10,17 (s, 1H), 7,32 (d, *J* 8,1 Hz, 1H), 6,16 (d, *J* 2,1 Hz, 1H), 6,12 (dd, *J* 8,0, 2,1 Hz, 1H), 5,08 (br s, 2H), 3,96-3,81 (m, 3H), 1,84 (ddd, *J* 13,0, 11,2, 7,4 Hz, 1H), 1,57-1,48 (m, 1H), 1,30-1,24 (m, 1H), 1,21-1,16 (m, 1H), 1,09 (d, *J* 6,1 Hz, 3H). uPLC-MS (método 1): MH⁺ *m/z* 233, TR 1,00 min.

Intermedio 137

(2*R*)-2-(2-Etoxi-2-oxoetoxi)propanoato de etilo

25 Se añadió (2*R*)-2-hidroxipropanoato de etilo (4,8 ml, 42,01 mmol) a una suspensión agitada de carbonato de potasio (5,81 g, 42,0 mmol) en DMF anhidra (42 ml). La suspensión se agitó a 20 °C en nitrógeno durante 20 min y luego se le añadió bromoacetato de etilo (4,7 ml, 42,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C en nitrógeno durante 64 h, y luego se diluyó con *tert*-butilmetiléter (50 ml). Los sólidos se eliminaron por filtración, lavando con *tert*-butilmetiléter (2 × 50 ml). El filtrado se concentró al vacío. El aceite de color naranja resultante se separó por destilación *kugelrohr* (130-185 °C, 11 mbar) para producir el *compuesto del título* (4,26 g, 30 %) como un aceite incoloro. δ_{H} (500 MHz, CDCl₃) 4,27 (d, *J* 16,5 Hz, 1H), 4,25-4,17 (m, 4H), 4,14 (q, *J* 6,9 Hz, 1H), 4,07 (d, *J* 16,5 Hz, 1H), 1,47 (d, *J* 6,9 Hz, 3H), 1,31-1,26 (m, 6H).

Intermedio 138

(2*R*)-2-(2-Hidroxietoxi)propán-1-ol

35 Se añadió gota a gota una solución de hidruro de litio y aluminio en éter dietílico (4 M, 6,8 ml, 27,2 mmol) a una solución agitada del *intermedio 137* (4,26 g, 20,8 mmol) en THF anhidro (45 ml) a 0 °C en nitrógeno. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente mediante la adición gota a gota de agua (0,51 ml), seguido de la solución acuosa de hidróxido de sodio a 2 M (1,22 ml) y luego agua (1,53 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se diluyó con acetona (50 ml) y se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas. Los residuos se lavaron con acetona (2 × 50 ml) y el filtrado se concentró al vacío. 40 El aceite tostado resultante se separó por destilación *kugelrohr* (100-120 °C, <1 mbar) para producir el *compuesto del título* (904 mg, 29 %) como un aceite incoloro fluido. δ_{H} (500 MHz, CDCl₃) 3,78-3,67 (m, 3H), 3,67-3,38 (m, 6H), 1,10 (d, *J* 6,2 Hz, 3H).

Intermedio 139

(2*R*)-1-Yodo-2-(2-yodoetoxi)propano

45 Se añadió yodo (9,55 g, 37,63 mmol) en porciones a una solución agitada de trifenilfosfina (7,90 g, 30,12 mmol) y 1*H*-imidazol (2,06 g, 30,26 mmol) en éter dietílico/acetonitrilo 3:1 (60 ml) a 20 °C en nitrógeno. Después de agitar a 20 °C durante 30 min, se le añadió una solución del *intermedio 138* (0,90 g, 7,52 mmol) en éter dietílico (3 ml), seguido de un enjuague con éter dietílico (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C en la oscuridad durante 22 h. La suspensión se diluyó con *tert*-butilmetiléter (50 ml) y se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas, lavando bien con *tert*-butilmetiléter (4 × 30 ml). El filtrado se filtró a través de una segunda almohadilla de tierra de diatomeas, lavando bien con *tert*-butilmetiléter (2 × 30 ml), y luego se concentró al vacío. El aceite viscoso de color rojo oscuro resultante se separó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, usando un gradiente de acetato de etilo en heptano (0-5 %), para proporcionar el *compuesto del título* (1,32 g, 47 %) como un aceite tostado fluido. δ_{H} (500 MHz, CDCl₃) 3,80-3,69 (m, 2H), 3,55-3,44 (m, 1H), 3,29-3,22 (m, 3H), 3,20 (dd, *J* 10,3, 5,7 Hz, 1H), 1,30 (d, *J* 6,1 Hz, 3H).

Intermedio 140**(2'*R*,3*S*)-6-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-2'-metil-2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-1-carboxilato de *tert*-butilo**

Una solución agitada del *intermedio 129* (600 mg, 1,72 mmol) y del *intermedio 139* (640 mg, 1,38 mmol) en DMF anhidro (11,5 ml) se purgó con una corriente de nitrógeno mientras se sonicaba durante 5 min. La solución se enfrió a -10 °C en nitrógeno y se le añadió en porciones carbonato de cesio (2,24 g, 6,89 mmol) durante 10 min. La suspensión se dejó calentar lentamente a 20 °C y se agitó durante un total de 16 h. La mezcla se inactivó mediante la adición lenta de ácido acético (0,31 ml) y se agitó a 20 °C durante 5 min. La suspensión se diluyó con agua (50 ml) y se agitó a 20 °C durante 5 min, y luego los sólidos se recogieron por filtración. Los sólidos se lavaron con agua (2 × 25 ml) y luego se disolvieron en acetato de etilo (30 ml). Se recogió el filtrado orgánico y los residuos se lavaron con acetato de etilo (2 × 20 ml). El filtrado orgánico combinado se filtró a través de papel de filtro hidrófobo y se concentró al vacío. La goma naranja resultante se separó mediante cromatografía en columna ultrarrápida secuencial, usando un gradiente de acetato de etilo en heptano (0-30 %), y luego HPLC preparativa (método 31), para obtener el *compuesto del título* (180 mg, 30 %) como un polvo blanco. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 9,45 (s, 1H), 8,05 (d, *J* 1,2 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* 8,2 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J* 8,2, 1,8 Hz, 1H), 4,19-4,00 (m, 2H), 3,77 (dd, *J* 11,5, 4,4 Hz, 1H), 1,86 (td, *J* 13,4, 5,0 Hz, 1H), 1,71 (d, *J* 13,6 Hz, 1H), 1,64 (d, *J* 13,2 Hz, 1H), 1,58 (s, 9H), 1,52 (dd, *J* 13,7, 11,3 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,08 (d, *J* 6,2 Hz, 3H). uPLC-MS (método 1): [M+2H-BOC]⁺ *m/z* 333, TR 4,06 min. SFC quiral (método 13, Lux C4 25 cm, MeOH al 15 %-dióxido de carbono al 85 %, 4 ml/min): TR 1,96 min (99 %).

Intermedio 141**(2'*R*,3*S*)-6-Amino-2'-metilespiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-2-ona**

Se añadió ácido trifluoroacético (0,62 ml, 8,05 mmol) a una solución agitada del *intermedio 140* (175 mg, 0,41 mmol) en DCM (2 ml). La mezcla se agitó a 20 °C al aire durante 4 h, luego se diluyó con DCM (4 ml) y se inactivó con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (3 ml) y agua (3 ml). La fase orgánica se separó usando una frita hidrófoba y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 × 6 ml). El filtrado orgánico se concentró al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (104 mg, cuantitativo) como un polvo blanquecino. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 9,99 (s, 1H), 6,80 (d, *J* 7,9 Hz, 1H), 6,13 (dd, *J* 7,9, 2,0 Hz, 1H), 6,09 (d, *J* 1,9 Hz, 1H), 5,04 (br s, 2H), 4,26-4,07 (m, 2H), 3,70 (dd, *J* 11,3, 4,3 Hz, 1H), 1,78 (td, *J* 13,3, 5,1 Hz, 1H), 1,56-1,40 (m, 3H), 1,05 (d, *J* 6,2 Hz, 3H). uPLC-MS (método 1): MH⁺ *m/z* 233, TR 1,00 min.

Intermedio 142**2-Ciclohexil-3-oxo-3-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]-propanoato de etilo**

A una solución del *intermedio 2* (390 mg, 1,79 mmol) y sal de litio del ácido 2-ciclohexil-3-etoxi-3-oxopropanoico (398 mg, 1,86) en DMF (7 ml, 90,50 mmol) se le añadió HATU (840 mg, 2,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 18 h, luego se repartió entre EtOAc y agua. Se combinaron las capas orgánicas, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se separó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, usando un gradiente de acetato de etilo en hexano (0-100 %), para proporcionar el *compuesto del título* (623 mg, 84 %). HPLC-MS (método 7): MH⁺ *m/z* 415, TR 1,24 min.

Intermedio 143**Ácido 2-ciclohexil-3-oxo-3-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]propanoico**

Se añadió gota a gota una solución de LiOH (36 mg, 1,50 mmol) en agua (5 ml, 277,55 mmol) a una solución del *intermedio 142* (623 mg, 1,50 mmol) en etanol (10 ml, 172,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 72 h, y luego se concentró al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (580 mg, 100 %) como la sal de litio. HPLC-MS (método 7): MH⁺ *m/z* 387, TR 0,85 min.

Intermedio 144***N*-(2-Amino-3-fluorofenil)-2-ciclohexil-*N'*-(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)propanodiamida**

A una solución de 3-fluorobenceno-1,2-diamina (35 mg, 0,26 mmol) y del *intermedio 143* (116 mg, 0,30 mmol) en DMF (2 ml, 25,90 mmol) se le añadió HATU (124 mg, 0,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 40 h, luego se le añadió agua a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración para obtener el *compuesto del título* (97 mg, 75 %) como un sólido tostado. HPLC-MS (método 7): MH⁺ *m/z* 495, TR 1,25 min.

Intermedio 145***N*-(2-Aminofenil)-2-ciclohexil-*N'*-(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)-propanodiamida**

A una solución de o-fenilendiamina (10 mg, 0,09 mmol) y del *intermedio 165* (39 mg, 0,10 mmol) en DMF (1 ml, 12,90 mmol) se le añadió HATU (45 mg, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 18 h y luego se repartió

entre EtOAc y agua. Se separaron las capas orgánicas y se lavaron con salmuera, luego se secaron y se concentraron al vacío para producir el *compuesto del título* (40 mg, 91 %). HPLC-MS (método 7): MH⁺ *m/z* 477, TR 1,18 min.

Intermedio 146

2-(Azocan-1-il)propanodioato de dietilo

- 5 A una solución de heptametenilmina (2,25 ml, 17,70 mmol) en acetonitrilo (40 ml, 763,00 mmol) se le añadió K₂CO₃ (4,90 g, 35,00 mmol), seguido de una solución de 2-bromopropanodioato de dietilo (4,25 g, 17,80 mmol) en acetonitrilo (40 ml, 763,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 3 h y luego se concentró al vacío. El residuo se separó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, utilizando un gradiente de acetato de etilo en hexano (0-50 %), para proporcionar el *compuesto del título* (3,78 g, 78 %) como un aceite incoloro. δ_H (400 MHz, CDCl₃) 4,23 (q, *J* 7,1 Hz, 4H), 4,12 (s, 1H), 2,83 (t, *J* 5,4 Hz, 4H), 1,68-1,53 (m, 10H), 1,29 (t, *J* 7,1 Hz, 6H). LCMS (método 7): MH⁺ *m/z* 272, TR 1,59 min.

Intermedio 147

Ácido 2-(azocan-1-il)-3-etoxi-3-oxo-propanoico

- 15 Se añadió gota a gota una solución de LiOH (22 mg, 0,92 mmol) en agua (1 ml, 55,51 mmol) a una solución enfriada (0 °C) del *intermedio 146* (250 mg, 0,92 mmol) en EtOH (4 ml, 68,70 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a 20 °C y se agitó durante 4,5 h, y luego se concentró al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (225 mg, 100 %) como la sal de litio. LCMS (método 7): MH⁺ *m/z* 244, TR 0,85 min.

Intermedio 148

2-(Azocan-1-il)-3-oxo-3-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]-propanoato de etilo

- 20 A una solución del *intermedio 2* (190 mg, 0,87 mmol) y del *intermedio 147* (224 mg, 0,92 mmol) en DMF (4 ml, 51,70 mmol) se le añadió HATU (410 mg, 1,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 18 h, luego se repartió entre EtOAc y agua. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se separó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, usando un gradiente de acetato de etilo en hexano (0-100 %), para proporcionar el *compuesto del título* (125 mg, 32 %) como un sólido blanco. δ_H (400 MHz, CDCl₃) 8,97 (s, 1H), 7,63 (d, *J* 1,9 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,30 (d, *J* 8,1 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* 8,1, 2,0 Hz, 1H), 4,38-4,17 (m, 4H), 4,10 (s, 1H), 3,92 (ddd, *J* 11,8, 5,5, 4,3 Hz, 2H), 2,93-2,72 (m, 4H), 2,08-1,59 (m, 14H), 1,33 (t, *J* 7,1 Hz, 3H). LCMS (método 6): MH⁺ *m/z* 444, TR 2,31 min.

Intermedio 149

Ácido 2-(azocan-1-il)-3-oxo-3-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]-propanoico

- 30 Se añadió gota a gota una solución de LiOH (12 mg, 0,50 mmol) en agua (2 ml, 111,02 mmol) a una solución del *intermedio 148* (106 mg, 0,24 mmol) en EtOH (5 ml, 85,90 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 18 h y luego se concentró al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (99 mg, 100 %) como la sal de litio. LCMS (método 7): MH⁺ *m/z* 416, TR 0,91 min.

Intermedio 150

- 35 ***N*-[{(1*S*)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(2-oxo-1-[2-(trimetilsilil)etoximetil]-espiro[pirrol-3,2-*c*]piridin-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]etilo]carbamato de *tert*-butilo**

- A una solución de ácido (2*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-ciclohexilacético (1,47 g, 5,72 mmol) y del *intermedio 57* en DCM anhidro (40 ml) se le añadieron HATU (2,69 g, 6,87 mmol) y DIPEA (1,99 ml, 11,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 18 h. Se le añadieron además ácido (2*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-ciclohexilacético (1,47 g, 5,72 mmol), HATU (2,69 g, 6,87 mmol) y DIPEA (1,99 ml, 11,44 mmol), y la mezcla se agitó durante otras 28 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua, y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 × 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se separaron a través de un separador de fases de frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, utilizando un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo en hexanos, para proporcionar el *compuesto del título* (3,00 g, 89 %) como un sólido blanco. δ_H (300 MHz, DMSO-*d*₆) 10,41 (s, 1H), 8,60-8,34 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 6,94 (d, *J* 8,6 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,25-3,67 (m, 2H), 3,50 (t, *J* 7,8 Hz, 2H), 1,94-1,45 (m, 10H), 1,38 (s, 10H), 1,24-0,93 (m, 7H), 0,93-0,74 (m, 2H), -0,09 (s, 9H). HPLC-MS (método 7): MH⁺ *m/z* 589, TR 1,69 min. $[\alpha]^{20}_D = -15,53^\circ$ (c 7,5, metanol).

Intermedio 151

(2*S*)-2-Amino-2-ciclohexil-*N*-(2-oxospiro[1*H*-pirrol-3,2-*c*]piridin-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)acetamida

- 50 Se añadió ácido trifluoroacético (12 ml, 150 mmol) a una solución agitada del *intermedio 150* (3 g, 5,10 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 18 h y luego se concentró al vacío. El residuo bruto se disolvió en

acetonitrilo (5 ml), seguido de la adición de una solución acuosa de hidróxido de amonio (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 20 min y luego se concentró al vacío. El residuo bruto se repartió entre EtOAc y una solución acuosa de NaOH a 2 M, y la fase acuosa se extrajo con DCM:isopropanol (10 %) (3 × 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (1,8 g, 74 %) como un sólido.

5 δ_H (300 MHz, CDCl₃) 9,38 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 4,22 (ddd, *J* 11,2, 6,9, 3,8 Hz, 2H), 3,93 (ddd, *J* 11,6, 7,6, 3,6 Hz, 2H), 3,51 (d, *J* 3,9 Hz, 1H), 2,05 (ddd, *J* 13,9, 7,7, 3,8 Hz, 4H), 1,86-1,57 (m, 8H), 1,49-1,04 (m, 6H). HPLC-MS (método 7): MH⁺ *m/z* 359, TR 0,60 min. $[\alpha]^{20}_D = -77,80^\circ$ (c 7,5, metanol).

Intermedio 152

N-(2-Oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)carbamato de fenilo

- 10 A una solución agitada del *intermedio 2* (500 mg, 2,3 mmol) y piridina (0,222 ml, 2,74 mmol) en THF (10 ml) se le añadió gota a gota una solución de cloroformiato de fenilo (0,4 ml, 2,7 mmol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó durante 18 h a 20 °C, luego se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (30 ml) seguido de una solución acuosa de HCl a 1 N (30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (1:9 a 1:0), para producir el *compuesto del título* (595 mg, 75 %) como un sólido blanco.
- 15 δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 10,59-10,27 (m, 1H), 9,61-9,18 (m, 1H), 7,47-7,39 (m, 2H), 7,28-7,11 (m, 4H), 6,79-6,71 (m, 2H), 4,13-3,96 (m, 2H), 3,93-3,72 (m, 2H), 1,97-1,82 (m, 2H), 1,80-1,54 (m, 2H). HPLC-MS (método 7): MH⁺ *m/z* 339, TR 1,12 min.

Intermedio 153

Ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)acético

- Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,29 g, 5,89 mmol) a una suspensión agitada de ácido 2-amino-2-(4-cloro-3-fluorofenil)acético (1,0 g, 4,91 mmol) en THF (3,2 ml) y una solución acuosa de carbonato de sodio a 1 M (9,8 ml, 9,8 mmol). La suspensión se agitó a 20 °C en nitrógeno durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y una solución acuosa de hidróxido de sodio a 1 M (10 ml), y luego se lavó con *tert*-butilmetiléter (2 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con una solución acuosa de hidróxido de sodio a 1 M (40 ml). Las capas acuosas combinadas se acidificaron con ácido clorhídrico concentrado (pH 2) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 × 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (1,52 g, 96 %) como un sólido blanco.
- 25 δ_H (250 MHz, DMSO-*d*₆) 13,06 (br s, 1H), 7,70 (d, *J* 8,3 Hz, 1H), 7,58 (t, *J* 8,1 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* 10,5, 1,9 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* 8,2, 1,9 Hz, 1H), 5,18 (d, *J* 8,6 Hz, 1H), 1,39 (s, 9H). HPLC-MS (método 3): MNa⁺ *m/z* 326, TR 1,77 min.
- 30

Intermedio 154

N-[1-(4-Cloro-3-fluorofenil)-2-oxo-2-(2-oxo-1-[2-(trimetilsilil)etoximetil]espiro[pirrolo[3,2-*c*]piridin-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino)etil]carbamato de *tert*-butilo

- Se añadió HATU (999 mg, 2,63 mmol) a una suspensión agitada del *intermedio 57* (765 mg, 2,19 mmol), *intermedio 153* (700 mg, 2,19 mmol) y DIPEA (0,9 ml, 5,47 mmol) en DCM (25 ml). La mezcla se agitó a 20 °C en nitrógeno durante 16 h, luego se repartió entre DCM (50 ml) y agua (50 ml). Se separó la capa acuosa y se lavó con DCM (2 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, usando un gradiente de acetato de etilo en heptano (0-100 %), para dar el *compuesto del título* (937 mg, 67 %) como un sólido naranja.
- 40 δ_H (500 MHz, DMSO-*d*₆) 11,01 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,84 (d, *J* 7,8 Hz, 1H), 7,77-7,65 (m, 2H), 7,55 (d, *J* 8,3 Hz, 1H), 5,67 (d, *J* 7,5 Hz, 1H), 5,21 (d, *J* 11,2 Hz, 1H), 5,19 (d, *J* 11,3 Hz, 1H), 4,16-4,08 (m, 2H), 4,02-3,91 (m, 2H), 3,69-3,53 (m, 2H), 2,03-1,89 (m, 2H), 1,88-1,76 (m, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,07-0,86 (m, 2H), 0,00 (s, 9H). HPLC-MS (método 3): MH⁺ *m/z* 635, TR 2,19 min.

Intermedio 155

Hidroccloruro de 2-amino-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-*N*-[2-oxo-1-[2-(trimetilsilil)etoximetil]espiro[pirrolo[3,2-*c*]piridin-3,4'-tetrahidropiran]-6-il]acetamida

- Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 M, 3,66 ml, 14,64 mmol) a una solución agitada del *intermedio 154* (929 mg, 1,46 mmol) en MeOH (16 ml) en nitrógeno a t.a. La mezcla de reacción se agitó a t.a. toda la noche y luego se concentró al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (759 mg, 78 %) como un sólido de color amarillo anaranjado.
- 50 δ_H (500 MHz, DMSO-*d*₆) 11,53 (br s, 1H), 9,17 (br s, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,01-7,84 (m, 2H), 7,81 (dd, *J* 10,2, 1,8 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* 8,3 Hz, 1H), 5,54-5,39 (m, 1H), 5,29-5,12 (m, 2H), 4,21-4,08 (m, 2H), 4,02-3,93 (m, 2H, obs), 3,66-3,55 (m, 2H), 2,03-1,74 (m, 4H), 1,05-0,88 (m, 2H), 0,00 (s, 9H). HPLC-MS (método 3): MH⁺ *m/z* 535, TR 1,85 min.

55

Intermedio 156***N*-[1-(4-Cloro-3-fluorofenil)-2-oxo-2-({2-oxo-1-[2-(trimetilsilil)etoximetil]-espiro[pirrolo[3,2-*c*]piridin-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino)etil]-2-etilpirazol-3-carboxamida**

Se añadió HATU (206 mg, 0,54 mmol) a una suspensión agitada del *intermedio 155* (300 mg, 0,45 mmol), ácido 1-etil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (63 mg, 0,45 mmol) y DIPEA (0,28 ml, 1,58 mmol) en DCM (6 ml). La mezcla se agitó a 20 °C en nitrógeno durante 16 h, luego se repartió entre DCM (25 ml) y agua (25 ml). Se separó la capa acuosa y se lavó con DCM (2 × 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, usando un gradiente de acetato de etilo en heptano (0-100 %), para proporcionar el *compuesto del título* (311 mg, 89 %) como una goma naranja. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 11,16 (s, 1H), 9,12 (d, *J* 7,0 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,84-7,71 (m, 2H), 7,63 (d, *J* 2,0 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* 2,1 Hz, 1H), 6,05 (d, *J* 7,0 Hz, 1H), 5,21 (d, *J* 11,2 Hz, 1H), 5,18 (d, *J* 11,2 Hz, 1H), 4,59 (q, *J* 7,2 Hz, 2H), 4,16-4,09 (m, 2H), 4,04-3,90 (m, 2H), 3,66-3,55 (m, 2H), 2,02-1,89 (m, 2H), 1,89-1,78 (m, 2H), 1,41 (t, *J* 7,1 Hz, 3H), 1,04-0,90 (m, 2H), 0,00 (s, 9H). HPLC-MS (método 3): MH⁺ *m/z* 657, TR 2,11 min.

Intermedio 157**Ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)acético**

Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,43 g, 6,55 mmol) a una suspensión agitada de ácido 2-amino-2-(4-fluoro-3-metilfenil)acético (1,0 g, 5,46 mmol) en THF (3,6 ml) y una solución acuosa de carbonato de sodio a 1 M (10,9 ml, 10,9 mmol). La suspensión se agitó a 20 °C en nitrógeno durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y una solución acuosa de hidróxido de sodio a 1 M (10 ml), luego se lavó con *tert*-butilmetiléter (2 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con una solución acuosa de hidróxido de sodio a 1 M (40 ml). Las capas acuosas combinadas se acidificaron con ácido clorhídrico concentrado (pH 2) y se extrajeron con acetato de etilo (3 × 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio, luego se filtraron y se concentraron al vacío, para proporcionar el *compuesto del título* (1,26 g, 77 %) como un aceite de color naranja transparente. δ_{H} (250 MHz, DMSO- d_6) 12,77 (br s, 1H), 7,53 (d, *J* 8,0 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* 7,4, 2,1 Hz, 1H), 7,29-7,19 (m, 1H), 7,17-7,03 (m, 1H), 5,06 (d, *J* 8,2 Hz, 1H), 2,22 (d, *J* 1,7 Hz, 3H), 1,39 (s, 9H). HPLC-MS (método 3): MNa⁺ *m/z* 306, TR 1,77 min.

Intermedio 158***N*-[1-(4-Fluoro-3-metilfenil)-2-oxo-2-({2-oxo-1-[2-(trimetilsilil)etoximetil]espiro[pirrolo[3,2-*c*]piridin-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino)etil]carbamato de *tert*-butilo**

Se añadió HATU (1,06 g, 2,79 mmol) a una suspensión agitada del *intermedio 57* (812 mg, 2,32 mmol), del *intermedio 157* (700 mg, 2,32 mmol) y DIPEA (0,96 ml, 5,81 mmol) en DCM (27 ml). La mezcla se agitó a 20 °C en nitrógeno durante 16 h, y luego se repartió entre DCM (50 ml) y agua (50 ml). Se separó la capa acuosa y se lavó con DCM (2 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, usando un gradiente de acetato de etilo en heptano (0-100 %), para dar el *compuesto del título* (1,09 g, 76 %) como un sólido amarillo. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 10,86 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,60 (d, *J* 7,7 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* 7,4, 1,8 Hz, 1H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,29-7,17 (m, 1H), 5,55 (d, *J* 7,4 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,14-4,07 (m, 2H), 4,00-3,86 (m, 2H), 3,65-3,54 (m, 2H), 2,40-2,28 (m, 3H), 1,99-1,87 (m, 2H), 1,87-1,74 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,08-0,83 (m, 2H), 0,00 (s, 9H). HPLC-MS (método 3): MH⁺ *m/z* 615, TR 2,17 min.

Intermedio 159**Hidrocioruro de 2-amino-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-*N*-{2-oxo-1-[2-(trimetilsilil)etoximetil]espiro-[pirrolo[3,2-*c*]piridin-3,4'-tetrahidropiran]-6-il}acetamida**

Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 M, 4,44 ml, 17,73 mmol) a una solución agitada del *intermedio 158* (1,09 g, 1,73 mmol) en MeOH (19 ml) en nitrógeno a t.a. La reacción se agitó a t.a. toda la noche y luego se concentró al vacío, para proporcionar el *compuesto del título* (1,1 g, cuantitativo) como un sólido de color amarillo anaranjado. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 11,40 (br s, 1H), 8,99 (br d, *J* 4,2 Hz, 2H), 8,61 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,37 (t, *J* 9,1 Hz, 1H), 5,38-5,27 (m, 1H), 5,26-5,13 (m, 2H), 4,17-4,05 (m, 2H, obs.), 3,98-3,88 (m, 2H), 3,64-3,54 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,99-1,72 (m, 4H), 1,01-0,88 (m, 2H), 0,00 (s, 9H). HPLC-MS (método 3): MH⁺ *m/z* 515, TR 1,80 min.

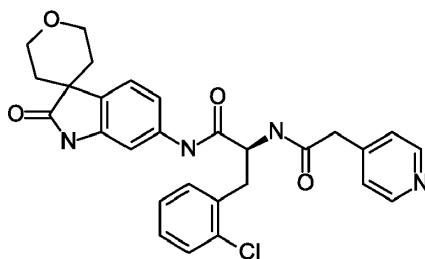
Intermedio 160**2-Etil-*N*-[1-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-oxo-2-({2-oxo-1-[2-(trimetilsilil)etoximetil]espiro[pirrolo[3,2-*c*]piridin-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino)etil]pirazol-3-carboxamida**

Se añadió HATU (226 mg, 0,59 mmol) a una suspensión agitada del *intermedio 159* (300 mg, 0,50 mmol), ácido 1-etil-

1H-pirazol-5-carboxílico (69 mg, 0,50 mmol) y DIPEA (0,30 ml, 1,73 mmol) en DCM (6 ml). La mezcla se agitó a 20 °C en nitrógeno durante 16 h, y luego se repartió entre DCM (25 ml) y agua (25 ml). Se separó la capa acuosa y se lavó con DCM (2 × 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, usando un gradiente de acetato de etilo en heptano (0-100 %), para dar el *compuesto del título* (425 mg, 78 %) como una goma naranja. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 10,90 (s, 1H), 8,87 (d, J 6,9 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,06 (d, J 2,1 Hz, 1H), 5,83 (d, J 6,8 Hz, 1H), 5,11-5,03 (m, 2H), 4,46 (q, J 7,1 Hz, 2H), 4,07-3,95 (m, 2H), 3,89-3,78 (m, 2H), 3,51-3,43 (m, 2H), 2,24 (d, J 1,4 Hz, 3H), 1,88-1,76 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 2H), 1,28 (t, J 7,1 Hz, 3H), 0,85-0,78 (m, 2H), -0,12 (s, 9H). HPLC-MS (método 3): MH^+ m/z 637, TR 2,08 min.

Ejemplos

Ejemplo 1

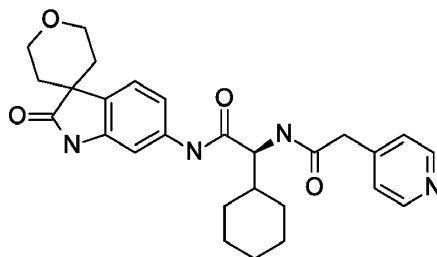


(2S)-3-(2-Clorofenil)-N-(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)-2-[[2-(piridin-4-amino}propenamida y (2R)-3-(2-clorofenil)-N-(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)-2-[[2-(piridin-4-il)acetil]amino}propanamida

Se añadió DIPEA (40 μ l, 0,24 mmol) a una suspensión agitada del *intermedio 2* (40 mg, 0,18 mmol), del *intermedio 5* (61 mg, 0,19 mmol) y HATU (77 mg, 0,20 mmol) en THF anhidro (1 ml). La mezcla se agitó a 20 °C en nitrógeno durante 16 h, luego se inactivó con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (6 ml) y se agitó durante 30 min a 20 °C. La mezcla se diluyó con agua (6 ml) y se repartió con DCM/isopropanol (4:1; 30 ml). La fase orgánica se separó usando una frita hidrófoba y luego la capa acuosa se extrajo con DCM/isopropanol 4:1 (2 × 20 ml). El filtrado se concentró al vacío. La goma naranja en bruto resultante se separó por HPLC preparativa (método 10) para producir el *compuesto del título* (54 mg, 54 % de rendimiento, 46 % de ee) como un polvo blanquecino después de la liofilización. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 10,39 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,63 (d, J 8,3 Hz, 1H), 8,45-8,38 (m, 2H), 7,42 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,39 (dd, J 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 7,23 (td, J 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,19 (td, J 7,4, 1,4 Hz, 1H), 7,16-7,12 (m, 2H), 7,06 (dd, J 8,1, 1,9 Hz, 1H), 4,79 (td, J 8,5, 6,1 Hz, 1H), 4,01 (ddd, J 11,1, 7,2, 3,6 Hz, 2H), 3,79 (ddd, J 11,1, 7,0, 3,7 Hz, 2H), 3,52 (d, J 14,3 Hz, 1H), 3,48 (d, J 14,3 Hz, 1H), 3,17 (dd, J 14,1, 5,9 Hz, 1H), 3,04 (dd, J 14,1, 8,7 Hz, 1H), 1,77-1,68 (m, 2H), 1,67-1,56 (m, 2H). uPLC-MS (método 2): MH^+ m/z 519, TR 2,60 min. Método 12 de SFC quiral, Chiralcel OD-H 25 cm, metanol al 25 %-dióxido de carbono al 75 %, 4 ml/min: TR 5,29 min (27 %, R); TR 6,12 min (73 %, S).

El racemato (29 mg) se separó mediante el método preparativo 15 de SFC quiral, columna Lux Cellulose-1 de 21,2 × 250 mm, 5 μ m, MeOH isocrático al 25 % (+0,1 % de NH_4OH), para proporcionar el enantiómero (S) (eutómero) (3 mg) y el enantiómero (R) (5 mg) como polvos blanquecinos. Método 13 de SFC quiral, columna Lux Cellulose-1 de 4,6 × 150 mm, 3 μ m, velocidad de flujo de 3,5 ml/min, 25 % de MeOH isocrático + 0,1 % de NH_4OH : TR 5,62 min (100 %, R); TR 6,35 min (100 %, S).

Ejemplo 2

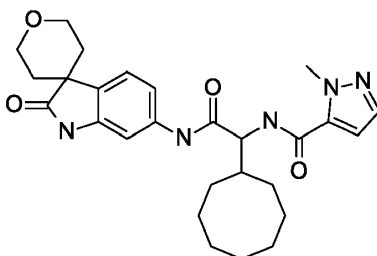


(2S)-2-Ciclohexil-N-(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)-2-[[2-(piridin-4-il)acetil]amino}acetamida y (2R)-2-ciclohexil-N-(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)-2-[[2-(piridin-4-il)acetil]amino}acetamida

Se añadió HATU (90 mg, 0,24 mmol) a una suspensión agitada del *intermedio 8* (62 mg, 0,22 mmol) y del *intermedio 2* (50 mg, 0,23 mmol) en DMF anhidra (1,1 ml). La suspensión se agitó a 20 °C durante 16 h, luego se inactivó con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (3 ml) y agua (3 ml) y se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se

diluyó con agua (6 ml) y luego el material se extrajo con DCM (3 × 10 ml) y DCM/isopropanol 4:1 (3 × 15 ml) usando una frita hidrófoba para separar las fases. Se combinaron los filtrados orgánicos y se concentraron al vacío. La goma naranja en bruto resultante se separó por HPLC preparativa (método 10) para producir el *compuesto del título* (77 mg, 70 % de rendimiento, 64 % de ee) como un polvo blanquecino después de la liofilización. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 10,39 (br s, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,50-8,45 (m, 2H), 8,42 (d, J 8,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J 1,9 Hz, 1H), 7,32-7,25 (m, 2H), 7,09 (dd, J 8,1, 1,9 Hz, 1H), 4,29 (t, J 8,1 Hz, 1H), 4,01 (ddd, J 11,1, 7,2, 3,6 Hz, 2H), 3,80 (ddd, J 11,0, 7,0, 3,7 Hz, 2H), 3,61 (d, J 14,1 Hz, 1H), 3,56 (d, J 14,1 Hz, 1H), 1,79-1,49 (m, 10H), 1,23-0,92 (m, 5H). uPLC-MS (método 2): MH^+ m/z 477, TR 2,61 min. SFC quiral, método 12, Chiralcel OD-H 25 cm, metanol al 30 %-dióxido de carbono al 70 %, 4 ml/min: TR 2,30 min (18 %, R); TR 2,62 min (82 %, S).

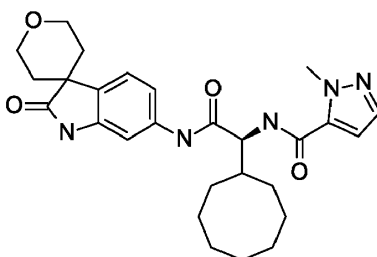
Ejemplo 3



N-((1S o 1R)-1-Ciclooctil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]etil)-2-metilpirazol-3-carboxamida

Se añadió HATU (210 mg, 0,55 mmol) a una solución agitada del *intermedio 2* (100 mg, 0,46 mmol) y del *intermedio 13* (150 mg, 0,5 mmol) en DMF anhidra (4 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C durante 15 h y luego se inactivó con una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno y sodio (20 ml) y agua (20 ml). El material se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 20 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio, luego se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (método 10) para obtener el *compuesto del título* (116 mg, 51 %) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 10,39 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 8,52 (d, J 8,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J 2,1 Hz, 1H), 7,43 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J 1,9 Hz, 1H), 7,12 (dd, J 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J 2,1 Hz, 1H), 4,44 (t, J 8,9 Hz, 1H), 4,05-3,96 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,80 (ddd, J 11,0, 6,9, 3,7 Hz, 2H), 2,22-2,09 (m, 1H), 1,77-1,34 (m, 18H). uPLC-MS (método 2): MH^+ m/z 494, TR 3,29 min.

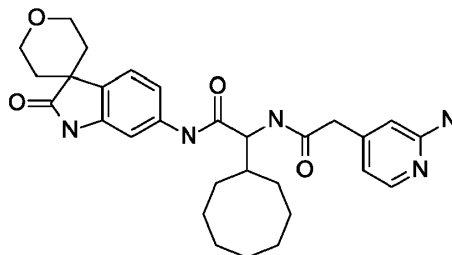
Ejemplo 4



N-((1S o 1R)-1-Ciclooctil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)-amino]etil)-2-metilpirazol-3-carboxamida

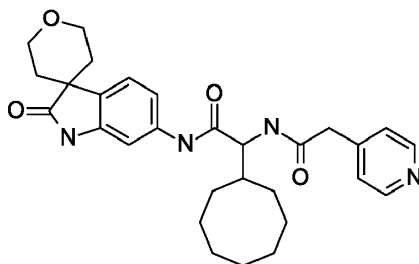
El *ejemplo 3* (100 mg) se separó mediante el método 15 de SFC preparativa quiral, columna ChiralPak IC de 20 × 250 mm, 5 μ m, velocidad de flujo de 100 ml/min, gradiente del 25-40 % de MeOH (+0,1 % de NH_4OH), para producir el *compuesto del título* (eutómero) (25 mg) como un polvo blanquecino. Método 13 de SFC quiral, columna ChiralPak IC de 4,6 × 150 mm, 3 μ m, velocidad de flujo de 3,5 ml/min, gradiente del 25-40 % de MeOH (+0,1 % de NH_4OH): TR 3,76 min (100% de ee, eutómero).

Ejemplo 5

**2-[[2-(2-Aminopiridin-4-il)acetil]amino]-2-ciclooctil-N-(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)acetamida**

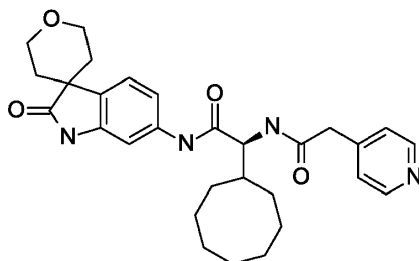
Se añadió ácido trifluoroacético (0,18 ml, 2,34 mmol) a una solución agitada del *intermedio 19* (142 mg, 0,23 mmol) en DCM (5 ml) a 20 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante la noche y se diluyó con diclorometano (25 ml), luego se inactivó cuidadosamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 ml) y se extrajo con isopropanol/cloroformo 1:1 (3 × 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, luego se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se separó por HPLC preparativa (método 10) para producir el *compuesto del título* (42,9 mg, 36 %) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 10,38 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,32 (d, J 8,9 Hz, 1H), 7,78 (d, J 5,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,35 (d, J 1,8 Hz, 1H), 7,09 (dd, J 8,1, 1,8 Hz, 1H), 6,45-6,42 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,03 (br s, 2H), 4,30 (t, J 8,4 Hz, 1H), 4,00 (ddd, J 11,0, 7,1, 3,6 Hz, 2H), 3,79 (dd, J 11,0, 6,9, 3,7 Hz, 2H), 3,43 (d, J 13,8 Hz, 1H), 3,37-3,24 (m, 1H, enmascarado por el pico del agua), 2,01-1,92 (m, 1H), 1,77-1,70 (m, 2H), 1,68-1,26 (m, 16H). uPLC-MS (método 1): MH^+ m/z 520, TR 2,04 min.

Ejemplo 6

**2-Ciclooctil-N-(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)-2-[[2-(piridin-4-il)-acetil]amino]acetamida**

Se añadió HATU (228 mg, 0,6 mmol) a una suspensión agitada del *intermedio 21* (171 mg, 0,55 mmol) y del *intermedio 2* (126 mg, 0,58 mmol) en DMF anhidra (2,9 ml). La mezcla se agitó a 20 °C en nitrógeno durante 16 h, luego se inactivó con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (6 ml) y agua (6 ml) y se agitó a 20 °C durante 30 min. La mezcla se diluyó con agua (12 ml) y luego se extrajo el material con DCM/isopropanol 4:1 (3 × 15 ml), usando una frita hidrófoba para separar las fases. El filtrado orgánico se concentró al vacío. La goma naranja en bruto resultante se separó por HPLC preparativa (método 9) para producir el *compuesto del título* (268 mg, 96 %) como un polvo blanquecino después de la liofilización. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 10,38 (br s, 1H), 10,14 (br s, 1H), 8,52-8,39 (m, 3H), 7,42 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,35 (d, J 1,8 Hz, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 7,08 (dd, J 8,1, 1,8 Hz, 1H), 4,31 (t, J 8,3 Hz, 1H), 4,00 (ddd, J 11,0, 7,1, 3,6 Hz, 2H), 3,79 (dd, J 11,0, 7,0, 3,7 Hz, 2H), 3,60 (d, J 14,0 Hz, 1H), 3,53 (d, J 14,0 Hz, 1H), 2,02-1,91 (m, 1H), 1,78-1,68 (m, 2H), 1,68-1,26 (m, 16H). uPLC-MS (método 2): MH^+ m/z 505, TR 2,97 min.

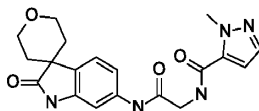
Ejemplo 7

**(2S)-2-Ciclooctil-N-(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)-2-[[2-(piridin-4-il)acetil]amino]acetamida**

El *ejemplo 6* (268 mg) se separó mediante el método 14 de SFC preparativa quiral (18:82 metanol-dióxido de carbono, columna Chiralcel OD-H de 25 cm a 15 ml/min) para producir el *compuesto del título* (eutómero) (65 mg) como un

polvo blanquecino después de la liofilización. Método 12 de SFC quiral, Chiralcel OD-H 25 cm, metanol al 20 %-dióxido de carbono al 80 %, 4 ml/min: TR 7,97 min (100 %).

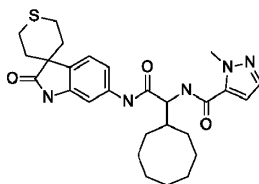
Ejemplo 8



5 2-Metil-N-12-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]etil-pirazol-3-carboxamida

Se añadió HATU (67 mg, 0,18 mmol) a una solución agitada del *intermedio 2* (32 mg, 0,15 mmol) y del *intermedio 23* (30 mg, 0,16 mmol) en DMF anhidra (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C durante 18 h y luego se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (7 ml) y agua (7 ml). El material se extrajo con acetato de etilo (3 × 7 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 7 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio, luego se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se separó por HPLC preparativa (método 10) para producir el *compuesto del título* (16 mg, 27 %) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 10,41 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,81 (t, J 5,9 Hz, 1H), 7,48 (d, J 2,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J 1,7 Hz, 1H), 7,08 (dd, J 8,1, 1,8 Hz, 1H), 6,92 (d, J 2,0 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,03-3,97 (m, 4H), 3,80 (ddd, J 11,1, 7,0, 3,7 Hz, 2H), 1,77-1,69 (m, 2H), 1,67-1,58 (m, 2H). uPLC-MS (método 1): MH^+ m/z 384, TR 1,60 min.

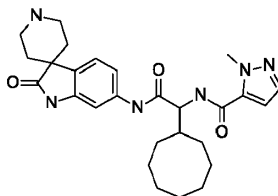
15 Ejemplo 9



N-[1-Ciclooctil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidrotiopirán]-6-il)amino]-etil]-2-metilpirazol-3-carboxamida

Se añadió HATU (10 mg, 0,03 mmol) a una solución agitada del *intermedio 28* (4,8 mg, 0,014 mmol) y del *intermedio 13* (6 mg, 0,02 mmol) en DMF anhidra (0,2 ml). La mezcla se agitó a 20 °C en nitrógeno durante 16 h, luego se inactivó con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (10 ml) y se agitó durante 30 min a 20 °C. La mezcla se repartió con DCM/isopropanol 4:1 (10 ml). La fase orgánica se separó usando una frita hidrófoba y luego la capa acuosa se extrajo con 4:1 DCM/isopropanol (2 × 10 ml). El filtrado se concentró al vacío. La película de color canela en bruto resultante se separó mediante HPLC preparativa (método 8) para proporcionar el *compuesto del título* (0,5 mg, 6 %) como un polvo blanco. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 10,32 (br s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,91 (d, J 6,9 Hz, 1H), 7,40 (d, J 2,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J 8,0 Hz, 1H), 6,87 (d, J 2,1 Hz, 1H), 6,67 (dd, J 8,0, 1,9 Hz, 1H), 4,41-4,30 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,32-3,16 (m, 2H), 2,78-2,65 (m, 2H), 2,35-2,24 (m, 1H), 2,13-1,99 (m, 2H), 1,98-1,82 (m, 3H), 1,77-1,11 (m, 13H). uPLC-MS (método 1): MH^+ m/z 510, TR 3,54 min.

Ejemplo 10

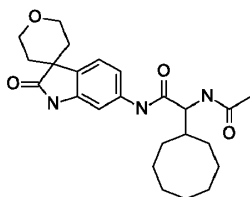


N-[1-Ciclooctil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-piperidín]-6-il)amino]etil]-2-metilpirazol-3-carboxamida

Una suspensión del *intermedio 31* (34,5 mg, 0,06 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (humedad acuosa del 50 %, 25 mg, 0,012 mmol) en etanol (4 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 20 °C durante 18 h. Los sólidos se retiraron por filtración a través de un lecho de tierra de diatomeas, lavando con etanol (8 × 25 ml). El filtrado se concentró al vacío. El polvo de color canela en bruto resultante se separó mediante HPLC preparativa (método 11), luego las fracciones que contenían el producto se trataron con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (pH 11) y se extrajeron con DCM/isopropanol 4:1 (3 × 20 ml) usando una frita hidrófoba. El filtrado orgánico se concentró al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (12 mg, 39 %) como un polvo blanco después de la liofilización. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 10,31 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 8,53 (d, J 8,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J 2,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,37 (d, J 1,7 Hz, 1H), 7,11 (dd, J 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J 2,1 Hz, 1H), 4,44 (t, J 8,9 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,10-2,99 (m, 2H), 2,94-2,83 (m, 2H), 2,21-2,11 (m, 1H), 1,73-1,34 (m, 18H). uPLC-MS (método 1): MH^+ m/z

493, TR 2,09 min.

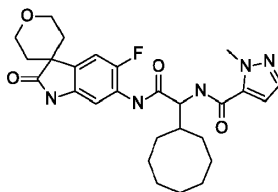
Ejemplo 11



2-Acetamido-2-ciclooctil-N-(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)acetamida

- 5 Se añadió cloruro de acetilo (15 μ l, 0,21 mmol) a una solución del *intermedio 35* (70 mg, 0,18 mmol) y DIPEA (63 μ l, 0,36 mmol) en DCM (2 ml) y la solución se agitó a 20 °C durante 18 h. Se le añadió más cloruro de acetilo (7,5 μ l, 0,11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 h más. A la mezcla de reacción se le añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 ml) e isopropanol-cloroformo 1:1 (20 ml). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con isopropanol-cloroformo 1:1 (2 $\times$ 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, luego se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se separó por HPLC preparativa (método 9) para obtener el *compuesto del título* (34,1 mg, 44 %) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 10,38 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,06 (d, J 8,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J 1,8 Hz, 1H), 7,09 (dd, J 8,1, 1,9 Hz, 1H), 4,29 (t, J 8,5 Hz, 1H), 4,00 (ddd, J 11,1, 7,2, 3,6 Hz, 2H), 3,80 (ddd, J 11,1, 6,9, 3,7 Hz, 2H), 1,94 (s, 1H), 1,87 (s, 3H), 1,77-1,68 (m, 2H), 1,69-1,27 (m, 16H). uPLC-MS (método 2): MH⁺ m/z 428, TR 2,94 min.

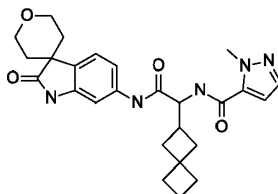
15 Ejemplo 12



N-[1-Ciclooctil-2-[(5-fluoro-2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]-2-oxoetil]-2-metilpirazol-3-carboxamida

- 20 Se añadió Selectfluor™ (35 mg, 0,101 mmol) a una solución del *ejemplo 3* (50 mg, 0,101 mmol) en DMF anhidra (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, y luego se le añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5 ml) e isopropanol-cloroformo 1:1 (20 ml). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con isopropanol-cloroformo 1:1 (2 $\times$ 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se separó por HPLC preparativa (método 9) para obtener el *compuesto del título* (13,1 mg, 25 %) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 10,34 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,50 (d, J 10,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J 2,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J 6,5 Hz, 1H), 7,02 (d, J 2,0 Hz, 1H), 4,59 (d, J 8,6 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,02-3,96 (m, 2H), 3,84-3,72 (m, 2H), 2,22-2,14 (m, 1H), 1,75-1,61 (m, 7H), 1,59-1,38 (m, 11H). ^{19}F -RMN (250 MHz, DMSO- d_6) δ -132,6. uPLC-MS (método 1) MH⁺ m/z 512, TR 3,21 min.

Ejemplo 13

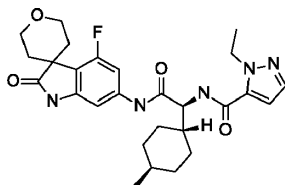


- 30 **2-Metil-N-[2-oxo-2-r(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]-1-(espiro-[3,3]heptán-2-il)etil]pirazol-3-carboxamida**

- 35 A una solución agitada del *intermedio 2* (25 mg, 0,115 mmol) y del *intermedio 39* (30 mg, 0,11 mmol) en THF anhidro (1,1 ml) se le añadió ácido acético (0,066 ml, 11,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 h, luego se le eliminó el solvente al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (método 11) para producir el *compuesto del título* (24,6 mg, 44 %) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 10,40 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 8,46 (d, J 7,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J 2,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J 1,8 Hz, 1H), 7,10 (dd, J 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,01 (d, J 2,1 Hz, 1H), 4,43 (dd, J 9,9, 7,6 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,02-3,96 (m, 2H), 3,80 (ddd, J 11,0, 7,0, 3,7 Hz, 2H), 2,60-2,53 (m, 1H), 2,12 (ddd, J 11,2, 7,8, 3,7 Hz, 1H), 2,02-1,92 (m, 4H), 1,91-1,83 (m, 2H), 1,79-1,74 (m, 3H), 1,74-1,70 (m, 2H),

1,65-1,58 (m, 2H). uPLC-MS (método 1): MH⁺ *m/z* 478, TR 2,87 min.

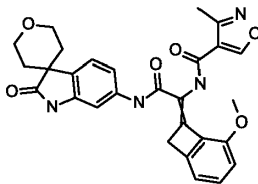
Ejemplo 14



5 2-Etil-N-((1S)-2-[(4-fluoro-2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]-1-(4-metilciclohexil)-2-oxoetil)pirazol-3-carboxamida (isómero *trans*)

Se añadió DIPEA (70 µl, 0,42 mmol) a una suspensión de ácido 1-etil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (40 mg, 0,29 mmol) y HATU (105 mg, 0,28 mmol) en DCM (1 ml) a 20 °C en nitrógeno. La suspensión se agitó a 20 °C en nitrógeno durante 1 h. Se le añadió una solución del *intermedio* 52 (81,14 mg, 0,21 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla se agitó a 20 °C en nitrógeno durante 16 h, luego se diluyó con DCM (20 ml) y se inactivó con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (10 ml) y agua (10 ml). La mezcla bifásica se agitó a 20 °C durante 30 min y luego la fase orgánica se separó utilizando una frita hidrófoba. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 × 20 ml) y el filtrado orgánico se concentró al vacío. El polvo de color canela resultante se separó mediante HPLC preparativa secuencial (método 10), y luego cromatografía en columna ultrarrápida, utilizando un gradiente de acetato de etilo en heptano (25-100 %), para proporcionar, después de la liofilización, el *compuesto del título* (26,8 mg, 25 %) como un polvo blanco. δ_H (500 MHz, DMSO-*d*₆) 10,59 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 8,52 (d, *J* 7,9 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* 2,0 Hz, 1H), 7,12-7,06 (m, 2H), 7,01 (d, *J* 2,0 Hz, 1H), 4,45 (q, *J* 7,2 Hz, 2H), 4,30 (t, *J* 8,5 Hz, 1H), 4,06 (t, *J* 10,2 Hz, 2H), 3,80-3,69 (m, 2H), 2,01 (ddd, *J* 14,3, 10,5, 4,4 Hz, 2H), 1,90-1,73 (m, 2H), 1,73-1,64 (m, 4H), 1,60-1,48 (m, 1H), 1,35-1,22 (m, 4H), 1,22-1,11 (m, 1H), 1,08-0,97 (m, 1H), 0,93-0,80 (m, 5H). uPLC-MS (método 1): MH⁺ *m/z* 512, TR 3,36 min.

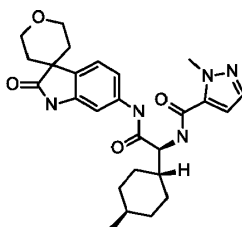
Ejemplo 15



20 2-(5-Metoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-iliden)-2-[(3-metilisoxazol-4-il)-formamido]-N-(2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-oxan-6-il)acetamida (isómero 1)

Se añadió ácido acético (0,1 ml, 1,75 mmol) a una solución del *intermedio* 56 (50 mg, 0,17 mmol) y del *intermedio* 57 (89 %, 42 mg, 0,17 mmol) en THF anhidro (1,1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (método 11) para proporcionar, después de la liofilización, el *compuesto del título* (20,3 mg, 22 %) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, DMSO-*d*₆) 10,41 (br s, 1H), 9,80 (br s, 1H), 9,59 (br s, 1H), 9,46 (s, 1H), 7,50 (d, *J* 1,9 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* 8,2 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* 8,4, 7,2 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* 8,2, 1,9 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* 7,1 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* 8,6 Hz, 1H), 4,03 (ddd, *J* 11,0, 7,1, 3,6 Hz, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,82 (ddd, *J* 11,0, 6,9, 3,6 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,87-1,72 (m, 2H), 1,70-1,56 (m, 2H). HPLC-MS (método 1): MH⁺ *m/z* 515, TR 2,66 min.

Ejemplo 16

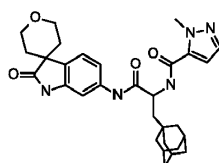


35 (2*S*)-2-[(1-Metil-1*H*-pirazol-5-il)formamido]-N-(2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,4'-oxan]-6-il)-2-[(1*r*,4*S*)-4-metilciclohexil]acetamida (isómero *trans*)

A una solución agitada del *intermedio* 50 (370 mg, 1 mmol) en DMF seco (8 ml) se le añadió ácido 1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (127 mg, 1,01 mmol), y luego HATU (455 mg, 1,2 mmol) y DIPEA (0,5 ml, 3,03 mmol), a t.a. La mezcla de reacción se agitó durante al menos 18 h. Con enfriamiento externo, se le añadió agua (40 ml) a la mezcla de reacción. Se filtró el sólido precipitado y se lavó con agua (2 × 10 ml). La torta del filtro se disolvió en acetato de etilo

(20 ml) y se retiró el exceso de agua. La capa orgánica se lavó con una mezcla 1:1 de agua y salmuera (10 ml), y salmuera (10 ml), luego se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se adsorbió sobre gel de sílice (3,1 g), usando DCM, y se purificó por cromatografía automatizada, usando un gradiente de acetato de etilo en heptano (0-100 %), y luego un gradiente de metanol en acetato de etilo (0-7 %). El material aislado se trituró en una mezcla de acetato de etilo (2 ml) y heptano (20 ml), luego se filtró, se lavó con heptano (4 × 10 ml) y se secó para obtener el *compuesto del título* (279 mg, 58 %) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 10,38 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,47 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,45 (d, J 2,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J 1,8 Hz, 1H), 7,11 (dd, J 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J 2,1 Hz, 1H), 4,34 (t, J 8,5 Hz, 1H), 4,04-3,96 (m, 5H), 3,84-3,75 (m, 2H), 1,85 (d, J 12,6 Hz, 1H), 1,81-1,65 (m, 5H), 1,65-1,52 (m, 3H), 1,34-1,12 (m, 2H), 1,09-0,97 (m, 1H), 0,93-0,79 (m, 5H). uPLC-MS (método 1): MH^+ m/z 480, TR 3,01 min. SFC quiral (método 12, Chiralcel OD-H 25 cm, metanol al 10 %, dióxido de carbono al 90 %, 4 ml/min): TR 15,31 min (100 %).

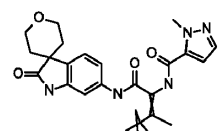
Ejemplo 17



N-{1-(1-Adamantilmetil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)-amino]etil}-2-metilpirazol-3-carboxamida

A una suspensión agitada del *intermedio 63* (20 mg, 0,038 mmol) en una mezcla de THF (1 ml) y etanol (1 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbón vegetal (humedad del 50 %, 4 mg, 20 % en peso) como una sola porción. La mezcla de reacción se transfirió a un recipiente a presión y se colocó en una atmósfera de hidrógeno gaseoso. Se continuó agitando a temperatura ambiente durante 24 h en una presión de hidrógeno de 7 bar. Se le añadió una segunda alícuota de paladio al 10 % sobre carbón vegetal (humedad del 50 %, 4 mg, 20 % en peso) como una sola porción y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 30 h en una presión de hidrógeno de 7 bar. Se le añadió una tercera alícuota de paladio al 10 % sobre carbón vegetal (50 % húmedo, 4 mg, 20 % en peso) como una sola porción y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 70 h en una presión de hidrógeno de 7 bares (tiempo total de reacción: 124 h). El catalizador se eliminó por filtración sobre tierra de diatomeas, enjuagando la torta del filtro con THF (2 × 5 ml). El solvente se concentró al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (9,5 mg, 42 %) como un sólido beige. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 10,40 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,58 (d, J 7,9 Hz, 1H), 7,46 (d, J 2,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,36 (d, J 1,8 Hz, 1H), 7,13 (dd, J 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,00 (d, J 2,1 Hz, 1H), 4,65 (td, J 8,4, 3,8 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,04-3,97 (m, 2H), 3,80 (ddd, J 11,3, 7,2, 3,8 Hz, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,76-1,69 (m, 3H), 1,68-1,62 (m, 6H), 1,57-1,50 (m, 7H), 1,23 (s, 2H). uPLC-MS (método 2): MH^+ m/z 532, TR 3,54 min.

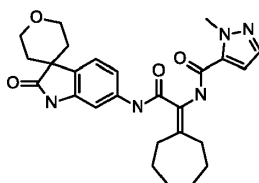
Ejemplo 18



N-{2-(Biciclo[1.1.1]pentán-1-il)-1-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)-carbamoil]prop-1-enil}-2-metilpirazol-3-carboxamida

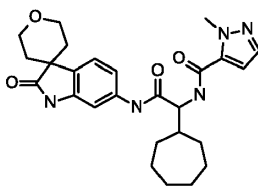
A una solución agitada del *intermedio 2* (50 mg, 0,229 mmol) y del *intermedio 64* (59 mg, 0,229 mmol) en THF anhidro (2,3 ml) se le añadió ácido acético (0,131 ml, 2,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. Se eliminó el solvente al vacío, y el residuo se trituró en una mezcla 1:1 de DCM y éter dietílico (1 ml). El sólido se recogió por filtración, se enjuagó la torta con éter dietílico (2 × 0,5 ml) y luego se secó al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (79,3 mg, 71 %) como un sólido beige. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 10,37 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 7,51 (d, J 2,1 Hz, 1H), 7,49 (d, J 1,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,16 (dd, J 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J 2,1 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,02-3,97 (m, 2H), 3,80 (ddd, J 11,0, 7,0, 3,7 Hz, 2H), 2,45 (s, 1H), 2,02 (s, 6H), 1,81 (s, 3H), 1,74 (ddd, J 12,9, 6,8, 3,5 Hz, 2H), 1,62 (ddd, J 13,1, 7,0, 3,7 Hz, 2H). uPLC-MS (método 1): MH^+ m/z 476, TR 2,69 min.

Ejemplo 19

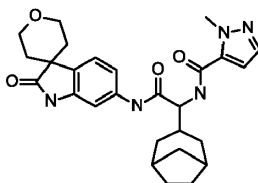


N-{1-Cicloheptiliden-2-oxo-2-(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino}-etil}-2-metilpirazol-3-carboxamida

A una solución agitada del *intermedio 2* (50 mg, 0,229 mmol) y del *intermedio 65* (60 mg, 0,229 mmol) en THF anhidro (2,3 ml) se le añadió ácido acético (0,131 ml, 2,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 6 h. Se le añadió ácido acético (0,131 ml, 2,29 mmol) y se continuó calentando a 60 °C durante 21 h más. Se eliminó el solvente al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa de pH bajo (método 11) para proporcionar, después de la liofilización, el *compuesto del título* (35,4 mg, 32 %) como un sólido blanco. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 10,36 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 7,49 (d, J 2,0 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,41 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,14 (dd, J 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,07 (d, J 1,9 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 4,04-3,98 (m, 2H), 3,80 (ddd, J 11,1, 7,0, 3,7 Hz, 2H), 2,56-2,53 (m, 2H), 2,43-2,39 (m, 2H), 1,73 (ddd, J 12,9, 6,9, 3,6 Hz, 2H), 1,66-1,58 (m, 6H), 1,52 (s, 4H). uPLC-MS (método 1): MH^+ m/z 478, TR 2,74 min.

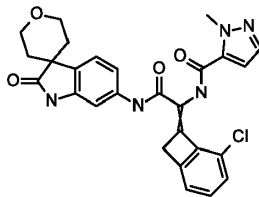
Ejemplo 20 (procedimiento I)**N-{1-Cicloheptil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]-etil}-2-metilpirazol-3-carboxamida**

A una solución agitada del *intermedio 2* (30 mg, 0,137 mmol) y del *intermedio 66* (60 %, 60 mg, 0,137 mmol) en THF anhidro (1,4 ml) se le añadió ácido acético (0,131 ml, 2,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. Se eliminó el solvente al vacío, y el residuo se purificó por HPLC preparativa de pH bajo (método 11) para proporcionar, después de la liofilización, el *compuesto del título* (23,8 mg, 36 %) como un sólido blanco. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 10,39 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,48 (d, J 8,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J 2,1 Hz, 1H), 7,43 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,38 (d, J 1,9 Hz, 1H), 7,12 (dd, J 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J 2,1 Hz, 1H), 4,45 (t, J 8,6 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,00 (ddd, J 11,0, 7,1, 3,8 Hz, 2H), 3,80 (ddd, J 11,0, 7,0, 3,7 Hz, 2H), 2,11-2,03 (m, 1H), 1,73 (ddd, J 13,0, 6,8, 3,5 Hz, 3H), 1,67-1,59 (m, 5H), 1,57-1,29 (m, 8H). uPLC-MS (método 1): MH^+ m/z 480, TR 2,95 min.

Ejemplo 21**N-{1-(Biciclo[3.2.1]octán-3-il)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]etil}-2-metilpirazol-3-carboxamida (isómero único)**

A una solución agitada del *intermedio 2* (80 mg, 0,367 mmol) y del *intermedio 68* (90 %, 111 mg, 0,367 mmol) en THF anhidro (3,7 ml) se le añadió ácido acético (0,210 ml, 3,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. Se eliminó el solvente al vacío, y el residuo se purificó por HPLC preparativa de pH bajo (método 11). Después de la liofilización, el sólido blanco resultante (91,3 mg) se separó aún más utilizando SFC quiral (método 14, Chiralcel OD-H 25 cm, metanol al 20 %, dióxido de carbono al 80 %, 15 ml/min) para producir el *compuesto del título* (30 mg, 36 %) como un sólido blanco. δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 10,39 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 8,48 (d, J 8,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J 2,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J 1,7 Hz, 1H), 7,15 (dd, J 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,03 (d, J 2,0 Hz, 1H), 4,52 (dd, J 10,8, 8,8 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 4,00 (ddd, J 11,0, 7,2, 3,5 Hz, 2H), 3,80 (ddd, J 11,0, 6,9, 3,7 Hz, 2H), 2,21-2,11 (m, 3H), 1,90 (dt, J 14,1, 7,2 Hz, 1H), 1,81-1,75 (m, 1H), 1,73 (ddd, J 12,6, 6,8, 3,5 Hz, 2H), 1,67-1,63 (m, 3H), 1,63-1,58 (m, 2H), 1,57-1,51 (m, 1H), 1,46 (d, J 10,9 Hz, 1H), 1,23 (dd, J 13,7, 5,8 Hz, 2H), 1,20-1,14 (m, 1H). uPLC-MS (método 1): MH^+ m/z 492, TR 3,03 min. SFC quiral (método 12, Chiralcel OD-H 25 cm, metanol al 20 %-dióxido de carbono al 80 %, 4 ml/min): TR 9,05 min (99 %).

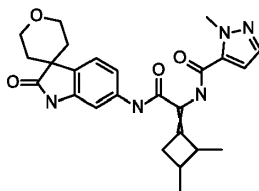
Ejemplo 22



N-{1-(5-Chloro-7-biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trieniliden)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]etil}-2-metilpirazol-3-carboxamida (isómero 1)

- 5 A una solución agitada del *intermedio 2* (60 mg, 0,275 mmol) y del *intermedio 69* (80 mg, 0,275 mmol) en THF anhidro (1,8 ml) se le añadió ácido acético (0,158 ml, 2,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. Se eliminó el solvente al vacío, y el residuo se trituró en DCM (1 ml), para proporcionar el *compuesto del título* (100 mg, 70 %) como un sólido blanquecino. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 10,42 (s, 1H), 10,16 (s, 2H), 7,53 (d, J 2,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J 1,9 Hz, 1H), 7,46 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,38 (dd, J 8,2, 7,1 Hz, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 7,22 (dd, J 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,14 (d, J 2,1 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,02 (ddd, J 11,0, 7,2, 3,7 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,82 (ddd, J 11,1, 7,0, 3,8 Hz, 2H), 1,78-1,72 (m, 2H), 1,64 (ddd, J 13,1, 7,0, 3,6 Hz, 2H). uPLC-MS (método 1): MH^+ m/z 518, TR 2,71 min.

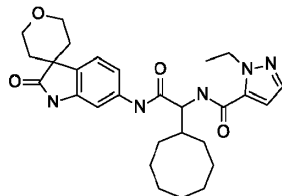
Ejemplo 23



- 15 **N-{1-(2,3-Dimetilciclobutiliden)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]etil}-2-metilpirazol-3-carboxamida (isómero 5)**

- A una solución agitada del *intermedio 2* (50 mg, 0,229 mmol) y del *intermedio 70* (56 mg, 0,229 mmol) en THF anhidro (2,3 ml) se le añadió ácido acético (0,131 ml, 2,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. Se eliminó el solvente al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa de pH bajo (método 11). Después de la liofilización, el sólido blanco resultante (72,5 mg) se separó aún más utilizando SFC quiral (método 14, Chiralpak IC 25 cm, metanol al 25 %, dióxido de carbono al 75 %, 15 ml/min) para obtener el *compuesto del título* (4,8 mg, 4,5 %) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz CD_3OD) 7,51 (d, J 2,1 Hz, 1H), 7,41 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J 1,9 Hz, 1H), 7,10 (dd, J 8,1, 2,0 Hz, 1H), 6,92 (d, J 2,1 Hz, 1H), 4,16 (ddd, J 11,5, 7,6, 3,7 Hz, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,92 (ddd, J 11,2, 6,8, 3,8 Hz, 2H), 3,33 (dd, J 3,7, 2,0 Hz, 1H), 3,22 (ddd, J 17,5, 8,7, 1,5 Hz, 1H), 2,84 (d, J 17,2 Hz, 1H), 2,66-2,57 (m, 1H), 1,87 (ddd, J 13,4, 6,7, 3,8 Hz, 2H), 1,76 (ddd, J 13,7, 7,6, 3,8 Hz, 2H), 1,11 (d, J 2,9 Hz, 3H), 1,10 (d, J 2,5 Hz, 3H). uPLC-MS (método 1): MH^+ m/z 464, TR 2,52 min. SFC quiral (método 12, Chiralpak IC 25 cm, 25 % metanol-75 % dióxido de carbono, 4 ml/min): TR 17,86 min (90 %, 100 % ee).

Ejemplo 24 (procedimiento A)

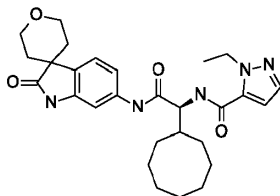


N-{1-Ciclooctil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]etil}-2-etilpirazol-3-carboxamida

- 30 Se añadió HATU (148 mg, 0,39 mmol) a una suspensión agitada del *intermedio 35* (100 mg, 0,26 mmol) y ácido 1-etil-1H-pirazol-5-carboxílico (43,6 mg, 0,31 mmol) en DMF anhidro (1 ml) y DIPEA (107 μ l, 0,65 mmol). La suspensión se agitó a 20 °C durante 17 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (5 ml) y agua (5 ml), se agitó a 20 °C durante 5 min y luego se extrajo con *tert*-butilmetiléter (2 $\times$ 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 $\times$ 10 ml) y salmuera (10 ml), luego se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, utilizando un gradiente de *tert*-butilmetiléter en heptano (0-100 %) seguido de un gradiente de MeOH en *tert*-butilmetiléter (0-10 %), para proporcionar, después de la liofilización, el *compuesto del título* (85,7 mg, 59 %) como un sólido incoloro. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 10,22 (br s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,90 (d, J 6,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J 2,1 Hz, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 6,83 (d, J 2,0 Hz, 1H), 6,67 (dd, J 8,1, 1,9 Hz, 1H), 4,62-4,47 (m, 2H), 4,40-4,32 (m,

1H), 4,27-4,19 (m, 2H), 3,96-3,87 (m, 2H), 2,36-2,26 (m, 1H), 1,92-1,67 (m, 8H), 1,57-1,41 (m, 8H), 1,38 (t, J 7,2 Hz, 3H), 1,30-1,09 (m, 2H). uPLC-MS (método 1): MH^+ m/z 508,4, TR 3,36 min.

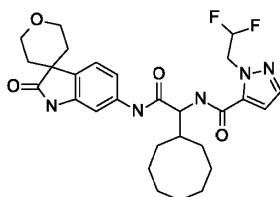
Ejemplo 25



5 **N-((1S)-1-Ciclooctil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]etil)-2-etilpirazol-3-carboxamida**

El *ejemplo 24* (75 mg) se separó mediante SFC preparativa quiral (método 14, columna Chiralpak IC de 25 cm, 70:30 de dióxido de carbono:MeOH, 15 ml/min) para producir el *compuesto del título* (eutómero) (5 mg) como un sólido blanco, junto con el racemato (43 mg). El racemato se separó mediante SFC preparativa quiral (método 14, columna Chiralpak IC de 25 cm, dióxido de carbono:MeOH isocrático 70:30, 15 ml/min) para producir más del *compuesto del título* (eutómero) (13,4 mg) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 10,28 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,97 (d, J 7,7 Hz, 1H), 7,40 (d, J 2,0 Hz, 1H), 7,32-7,18 (m, 1H), 6,83 (d, J 2,0 Hz, 1H), 6,66 (dd, J 8,0, 1,8 Hz, 1H), 4,59-4,44 (m, 2H), 4,42-4,33 (m, 1H), 4,28-4,16 (m, 2H), 3,97-3,81 (m, 2H), 2,36 (d, J 8,7 Hz, 1H), 1,98-1,86 (m, 2H), 1,85-1,68 (m, 6H), 1,65-1,60 (m, 2H), 1,57-1,41 (m, 8H), 1,36 (t, J 7,2 Hz, 3H). uPLC-MS (método 1): MH^+ m/z 508,3, TR 3,28 min. SFC quiral (método 12, columna Chiralpak IC de 25 cm, dióxido de carbono:MeOH isocrático 70:30, 4 ml/min) TR 3,91 min (100 %).

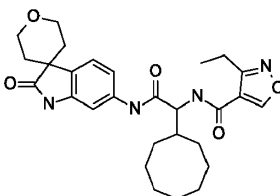
Ejemplo 26



20 **N-((1S)-1-Ciclooctil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]etil)-2-(2,2-difluoroetil)pirazol-3-carboxamida**

Se preparó a partir del *intermedio 35* (46 mg, 0,12 mmol) y ácido 2-(2,2-difluoroetil)-pirazol-3-carboxílico (25 mg, 0,14 mmol) de acuerdo con el *procedimiento A*, y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de *tert*-butilmetiléter en heptano (0-100 %) seguido de un gradiente de MeOH en *tert*-butilmetiléter (0-20 %), para dar el *compuesto del título* (20,6 mg, 29 %) como un sólido incoloro. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 10,30 (br s, 1H), 8,14-8,07 (m, 2H), 8,01 (d, J 7,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J 2,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J 8,0 Hz, 1H), 6,88 (d, J 2,0 Hz, 1H), 6,60 (dd, J 8,0, 1,8 Hz, 1H), 6,02 (tt, J 56,2, 4,5 Hz, 1H), 4,97-4,72 (m, 2H), 4,27 (t, J 9,0 Hz, 1H), 4,18-4,11 (m, 2H), 3,90-3,80 (m, 2H), 2,23 (d, J 9,0 Hz, 1H), 1,88-1,52 (m, 10H), 1,46-1,27 (m, 8H). uPLC-MS (método 1): MH^+ m/z 544,3, TR 3,38 min.

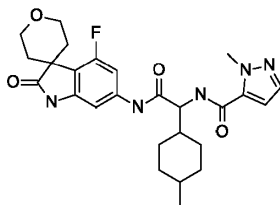
Ejemplo 27



30 **N-((1S)-1-Ciclooctil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]etil)-3-etilisoxazol-4-carboxamida**

Se preparó a partir del *intermedio 35* (46 mg, 0,12 mmol) y ácido 3-etilisoxazol-4-carboxílico (20,2 mg, 0,14 mmol) de acuerdo con el *procedimiento A*, y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de *tert*-butilmetiléter en heptano (0-100 %) seguido de un gradiente de MeOH en *tert*-butilmetiléter (0-20 %), para dar el *compuesto del título* (14,1 mg, 21 %) como un sólido incoloro. δ_H (500 MHz, $DMSO-d_6$) 10,31 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,41 (d, J 8,7 Hz, 1H), 7,37 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J 1,8 Hz, 1H), 7,05 (dd, J 8,1, 1,8 Hz, 1H), 4,39 (t, J 8,7 Hz, 1H), 3,98-3,89 (m, 2H), 3,79-3,67 (m, 2H), 2,77 (q, J 8,0, 7,5 Hz, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,72-1,31 (m, 18H), 1,10 (t, J 7,5 Hz, 3H). uPLC-MS (método 1): MH^+ m/z 509,3, TR 3,40 min.

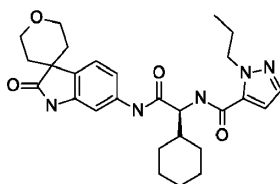
Ejemplo 28



N-{2-[(4-Fluoro-2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]-1-(4-metilciclohexil)-2-oxoetil}-2-metilpirazol-3-carboxamida

- 5 Se añadió paladio al 10 % sobre carbón (humedad del 50%, 5,3 mg, 2,47 μ l) como una sola porción a una suspensión agitada del *intermedio* 76 (73 mg, 0,1 mmol) en una mezcla de THF (2,5 ml) y etanol (2,5 ml). La mezcla de reacción se colocó en una atmósfera de hidrógeno gaseoso y se agitó a 20 °C durante 18 h. El catalizador se eliminó por filtración sobre tierra de diatomeas, enjuagando la torta del filtro con MeOH (2 $\times$ 15 ml). El solvente se concentró al vacío y el residuo se disolvió en una mezcla de THF (2,5 ml) y etanol (2,5 ml). La solución se trató con paladio al 10 % sobre carbón vegetal (húmedo al 50%, 52,52 mg, 0,02 mmol) como una sola porción. La mezcla de reacción se colocó en una atmósfera de hidrógeno gaseoso y se agitó a 20 °C durante 4 h. El catalizador se eliminó por filtración sobre tierra de diatomeas, enjuagando la torta del filtro con MeOH (2 $\times$ 15 ml). El solvente se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó por HPLC preparativa (método 20) y luego se liofilizó para producir el *compuesto del título* (7,2 mg, 14 %) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 10,38-10,10 (m, 1H), 8,70-8,41 (m, 1H), 7,94-7,74 (m, 2H), 7,43-7,37 (m, 1H), 6,91-6,81 (m, 1H), 6,48-6,39 (m, 1H), 4,63-4,31 (m, 1H), 4,28-4,22 (m, 2H), 4,15-4,09 (m, 3H), 3,97-3,88 (m, 2H), 2,29-2,16 (m, 2H), 2,11-1,96 (m, 1H), 1,95-1,83 (m, 1H), 1,80-1,68 (m, 4H), 1,37-1,25 (m, 2H), 1,21-1,06 (m, 2H), 0,99-0,84 (m, 5H). uPLC-MS (método 1): MH⁺ m/z 498,1, TR 3,18 min.

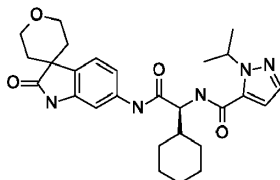
Ejemplo 29



- 20 **N-((1S)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]-etil)-2-propilpirazol-3-carboxamida**

- Se preparó a partir del *intermedio* 78 (50 mg, 0,14 mmol) y ácido 2-propilpirazol-3-carboxílico (25,9 mg, 0,17 mmol) de acuerdo con el *procedimiento A*, y se purificó por HPLC preparativa (método 20) para dar el *compuesto del título* (33,5 mg, 44 %) como un sólido incoloro. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 10,39 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,48 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J 2,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J 1,9 Hz, 1H), 7,12 (dd, J 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,01 (d, J 2,0 Hz, 1H), 4,41 (t, J 7,1 Hz, 2H), 4,38 (t, J 8,6 Hz, 1H), 4,06-3,97 (m, 2H), 3,89-3,75 (m, 2H), 1,92-1,78 (m, 2H), 1,78-1,66 (m, 6H), 1,66-1,53 (m, 4H), 1,26-1,09 (m, 4H), 1,08-0,97 (m, 1H), 0,77 (t, J 7,4 Hz, 3H). uPLC-MS (método 1): MH⁺ m/z 494,3, TR 3,04 min.

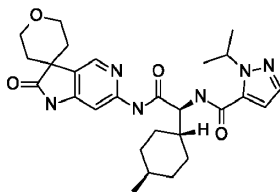
Ejemplo 30



- 30 **N-((1S)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]-etil)-2-isopropilpirazol-3-carboxamida**

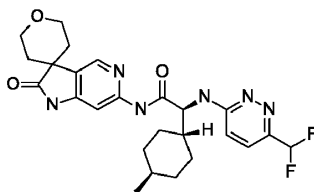
- Se preparó a partir del *intermedio* 78 (50 mg, 0,14 mmol) y ácido 2-isopropilpirazol-3-carboxílico (25,9 mg, 0,17 mmol) de acuerdo con el *procedimiento A*, y se purificó por HPLC preparativa (método 20), para dar el *compuesto del título* (35,3 mg, 49 %) como un sólido incoloro. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 10,39 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,45 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J 1,9 Hz, 1H), 7,44 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J 1,8 Hz, 1H), 7,12 (dd, J 8,2, 1,9 Hz, 1H), 6,95 (d, J 2,0 Hz, 1H), 5,39 (hept, J 6,5 Hz, 1H), 4,36 (t, J 8,5 Hz, 1H), 4,05-3,98 (m, 2H), 3,83-3,74 (m, 2H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,77-1,67 (m, 4H), 1,68-1,54 (m, 4H), 1,37 (d, J 6,6 Hz, 3H), 1,35 (d, J 6,6 Hz, 3H), 1,25-1,09 (m, 4H), 1,09-0,94 (m, 1H). uPLC-MS (método 1): MH⁺ m/z 494,2, TR 3,05 min.

Ejemplo 31

**2-Isopropil-N-((1S)-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1H-pirrol[3,2-c]piridin-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]etil)pirazol-3-carboxamida (isómero *trans*)**

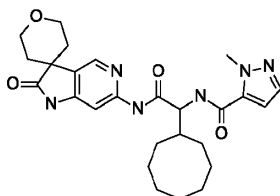
- 5 Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (0,42 ml, 5,42 mmol) a una solución del *intermedio* 79 (115 mg, 0,18 mmol) en DCM (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 18 h. Lo volátil se eliminó al vacío, y el residuo se disolvió en acetonitrilo (1 ml) y una solución acuosa de hidróxido de amonio (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 15 min, luego se eliminó lo volátil al vacío. El residuo se diluyó con agua (3 ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 × 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se secaron al vacío. El material bruto resultante se purificó mediante HPLC preparativa (método 20) para proporcionar el *compuesto del título* (50,8 mg, 54 %) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 10,78 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 8,39-8,33 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,43 (d, J 1,9 Hz, 1H), 6,85 (d, J 1,9 Hz, 1H), 5,28 (h, J 6,5 Hz, 1H), 4,40 (t, J 8,3 Hz, 1H), 3,97-3,89 (m, 2H), 3,82-3,64 (m, 2H), 1,80-1,67 (m, 4H), 1,64-1,45 (m, 5H), 1,28 (dd, J 14,3, 6,6 Hz, 6H), 1,24-1,10 (m, 2H), 1,00 (q, J 12,1, 11,6 Hz, 1H), 0,88-0,70 (m, 5H). uPLC-MS (método 1): MH+ m/z 509,3, TR 2,72 min.

Ejemplo 32

**(2S)-2-[[6-(Difluorometil)piridazin-3-il]amino]-2-(4-metilciclohexil)-N-(2-oxospiro[1H-pirrol[3,2-c]piridin-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)acetamida (isómero *trans*)**

- 20 Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (0,27 ml, 3,45 mmol) a una solución del *intermedio* 80 (113 mg, 0,06 mmol) en DCM (0,5 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 18 h. Lo volátil se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en acetonitrilo (1 ml) y una solución acuosa de hidróxido de amonio (1 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 15 min, luego se eliminó lo volátil al vacío. El residuo se diluyó con agua (3 ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 × 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El material en bruto resultante se purificó mediante HPLC preparativa (método 10) para proporcionar el *compuesto del título* (0,6 mg, 2 %) como una goma blanquecina. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 10,84 (s, 1H), 9,09-8,77 (m, 1H), 8,32-8,22 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,36-7,29 (m, 1H), 6,92-6,83 (m, 1H), 6,80-6,48 (m, 2H), 4,81-4,70 (m, 1H), 4,16-4,09 (m, 2H), 3,91-3,75 (m, 2H), 2,02-1,93 (m, 2H), 1,91-1,84 (m, 1H), 1,81-1,59 (m, 6H), 1,28-1,20 (m, 2H), 1,16-1,09 (m, 1H), 0,83-0,76 (m, 5H). uPLC-MS (método 1): MH+ m/z 501,2, TR 2,54 min.

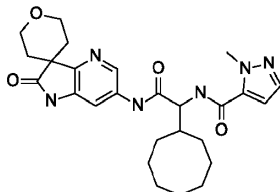
Ejemplo 33

**N-{1-Ciclooctil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1H-pirrol[3,2-c]piridin-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]etil}-2-metilpirazol-3-carboxamida**

- 35 A una solución del *intermedio* 86 (0,20 g, 0,29 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (0,44 ml, 5,76 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se concentró al vacío. El residuo bruto se disolvió en acetonitrilo (3 ml) y se le añadió una solución acuosa de hidróxido de amonio (al 25 % en agua, 3 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (amoníaco metanólico al 5 % en DCM), seguido de HPLC preparativa (método 8), para producir el *compuesto del título* (0,023 g, 16 %) como un sólido blanco. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 1,34-

1,73 (m, 16H), 1,77-1,89 (m, 2H), 2,15-2,18 (m, 1H), 3,78-3,84 (m, 3H), 3,95-3,98 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 4,57 (t, J 8,31 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,45 (d, J 8,31 Hz, 1H), 10,63 (br s, 1H), 10,86 (br s, 1H). HPLC-MS (método 6): MH^+ m/z 495,0, TR 2,44 min.

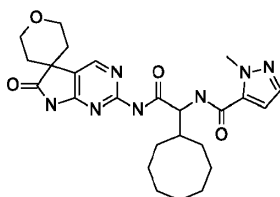
Ejemplo 34



***N*-{1-Ciclooctil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1*H*-pirrolo[3.2-*b*]piridin-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]etil}-2-metilpirazol-3-carboxamida**

A una solución del *intermedio* 92 (0,16 g, 0,26 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (0,78 ml, 10,2 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, y luego se concentró al vacío. Se le añadieron acetonitrilo (4 ml) y una solución acuosa de hidróxido de amonio (25 % en agua, 4 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH al 6-8 % en DCM) y HPLC preparativa (método 8) para proporcionar el *compuesto del título* (0,021 g, 16 %) como un sólido blanquecino. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 1,36-1,53 (m, 8H), 1,54-1,69 (m, 7H), 1,75-1,79 (m, 3H), 2,15-2,17 (m, 1H), 3,84-3,94 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,05-4,10 (m, 2H), 4,45 (t, J 8,56 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,60 (d, J 8,31 Hz, 1H), 10,49 (br s, 1H), 10,58 (br s, 1H). HPLC-MS (método 6): MH^+ m/z 495,0, TR 2,40 min.

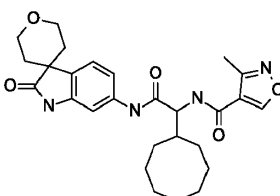
Ejemplo 35



***N*-{1-Ciclooctil-2-oxo-2-[(6-oxospiro[7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5,4'-tetrahidropiran]-2-il)amino]etil}-2-metilpirazol-3-carboxamida**

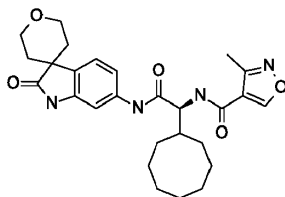
A una solución del *intermedio* 98 (0,25 g, 0,40 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (1,19 ml, 16,0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetonitrilo (10 ml) y una solución acuosa de hidróxido de amonio (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (0-100 % de EtOAc en hexanos) y HPLC preparativa (método 8) para producir el *compuesto del título* (0,03 g, 8 %) como un sólido blanco. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 1,36-1,51 (m, 8H), 1,55 (d, J 10,27 Hz, 2H), 1,61-1,64 (m, 6H), 1,80-1,93 (m, 2H), 2,15-2,17 (m, 1H), 3,79 (t, J 9,78 Hz, 2H), 3,92-3,99 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,61-4,64 (m, 1H), 7,01 (d, J 1,47 Hz, 1H), 7,46 (d, J 1,47 Hz, 1H), 8,42 (d, J 8,80 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 11,52 (br s, 1H). HPLC-MS (método 6): MH^+ m/z 496,0, TR 3,49 min.

Ejemplo 36

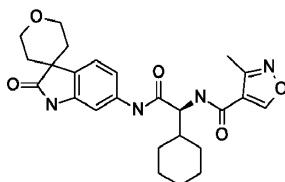


***N*-{1-Ciclooctil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]etil}-3-metilisoxazol-4-carboxamida**

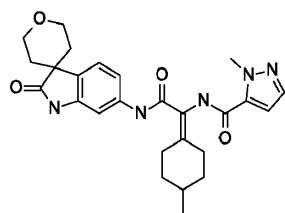
Se preparó a partir del *intermedio* 35 y ácido 3-metil-4-isoxazolcarboxílico de acuerdo con el *procedimiento A* para dar el *compuesto del título* (18 %) como un sólido blanco. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 10,40 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,51 (d, J 8,5 Hz, 1H), 7,44 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J 1,9 Hz, 1H), 7,13 (dd, J 8,1, 2,0 Hz, 1H), 4,46 (t, J 8,7 Hz, 1H), 4,01 (ddd, J 11,1, 7,1, 3,7 Hz, 2H), 3,80 (ddd, J 11,1, 7,1, 3,8 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,09 (br s, 1H), 1,79-1,36 (m, 18H). HPLC-MS (método 21): MH^+ m/z 495, TR 2,17 min.

Ejemplo 37**N-((1S)-1-Ciclooctil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]-etil)-3-metilisoxazol-4-carboxamida**

- 5 El *ejemplo 36* se separó mediante HPLC preparativa quiral utilizando un sistema DAD Agilent 1100 en una columna Lux Cellulose-1 de 21,2 × 250 mm, 5 µm, eluyendo con MeOH al 100 % (+0,1 % de NH₄OH) y un caudal de 10 ml/min, para dar el *compuesto del título* (2 mg, 2 %) como un sólido blanco. HPLC-MS (método 21): MH⁺ *m/z* 495, TR 2,11 min. HPLC quiral en una columna Lux Cellulose-1 de 4,6 × 150 mm, 3 µm, eluyendo con MeOH al 100 % + NH₄OH al 0,1 %, 1 ml/min, 40 °C, TR 2,20 min (100 %).

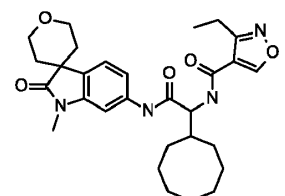
10 Ejemplo 38**N-((1S)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]etil)-3-metilisoxazol-4-carboxamida**

- 15 Se preparó a partir del *intermedio 78* y ácido 3-metil-4-isoxazolcarboxílico de acuerdo con el *procedimiento A* para dar el *compuesto del título* (216 mg, 79 %) como un sólido blanco. δ_H (300 MHz, DMSO-*d*₆) 10,40 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,45 (d, *J* 8,2 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* 8,1 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* 1,9 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* 8,1, 2,0 Hz, 1H), 4,40 (t, *J* 8,4 Hz, 1H), 4,01 (ddd, *J* 10,9, 7,0, 3,6 Hz, 2H), 3,80 (ddd, *J* 11,1, 6,9, 3,8 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,87-1,51 (m, 10H), 1,17 (m, 5H). HPLC-MS (método 21): MH⁺ *m/z* 467, TR 1,81 min.

Ejemplo 39

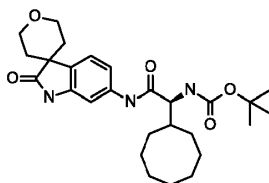
- 20 **2-Metil-N-{1-(4-metilciclohexiliden)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]etil}pirazol-3-carboxamida (isómero 1)**

- 25 El *intermedio 122* se separó mediante HPLC preparativa quiral utilizando un sistema DAD Agilent 1100 en una columna Lux Cellulose-1 de 250 mm × 21,2 mm, 3 µm, eluyendo con MeOH al 12 % (+ 0,1 % de NH₄OH) y un caudal de 100 ml/min, para dar el *compuesto del título* como un sólido blanco. δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 10,37 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,42 (d, *J* 8,2 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* 8,0 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,13-3,93 (m, 5H), 3,81 (ddd, *J* 11,1, 7,2, 3,8 Hz, 2H), 2,80 (d, *J* 13,9 Hz, 1H), 2,62 (d, *J* 13,6 Hz, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,86-1,54 (m, 2H), 1,28-1,05 (m, 5H), 0,93-0,81 (m 5H). HPLC-MS (método 21): MH⁺ *m/z* 478, TR 1,79 min. SFC quiral (método 35): TR 4,5 min.

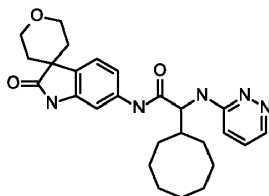
30 Ejemplo 40

***N*-[1-Ciclooctil-2-[(1-metil-2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]-2-oxoetil]-3-etilisoxazol-4-carboxamida**

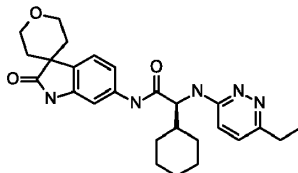
Se preparó a partir del *intermedio 103* (50 mg, 0,14 mmol) y ácido 3-etilisoxazol-4-carboxílico (14,2 mg, 0,10 mmol) de acuerdo con el *procedimiento A*, y se purificó por HPLC preparativa (método 22), para dar el *compuesto del título* (7 mg, 13 %) como un sólido blanquecino. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 10,32 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,50 (d, J 8,6 Hz, 1H), 7,53-7,39 (m, 2H), 7,26 (dd, J 8,1, 1,9 Hz, 1H), 4,49 (t, J 8,6 Hz, 1H), 4,04 (ddd, J 11,3, 7,3, 3,8 Hz, 2H), 3,82 (ddd, J 11,1, 6,5, 4,0 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,92-2,77 (m, 2H), 2,15-2,03 (m, 1H), 1,84-1,26 (m, 18H), 1,18 (t, J 7,5 Hz, 3H). HPLC-MS (método 6): MH^+ m/z 523, TR 2,33 min.

Ejemplo 41***tert*-Butil-*N*-[(1*S*)-1-ciclooctil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]etil]carbamato**

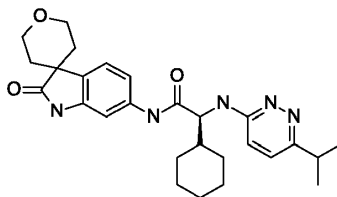
El *intermedio 34* (500 mg) se purificó mediante SFC preparativa quiral (método 15). El segundo pico de elución dio el *compuesto del título* (133 mg, 27 %) como un sólido blanquecino. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 10,38 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 7,43 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,37 (d, J 1,8 Hz, 1H), 7,08 (dd, J 8,1, 2,0 Hz, 1H), 6,89 (d, J 8,8 Hz, 1H), 4,01 (ddd, J 11,1, 7,1, 3,7 Hz, 2H), 3,94 (t, J 8,3 Hz, 1H), 3,81 (ddd, J 11,1, 7,1, 3,8 Hz, 2H), 1,94 (s, 1H), 1,79-1,69 (m, 2H), 1,68-1,25 (m, 25H). HPLC-MS (método 6): $[M+2H^+Bu]^+$ m/z 430, TR 2,40 min. uPLC-MS (método 23): $[M+2H^+Bu]^+$ m/z 430, TR 2,49 min.

Ejemplo 42 (procedimiento B)**2-Ciclooctil-*N*-(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)-2-(piridazin-3-il-amino)acetamida**

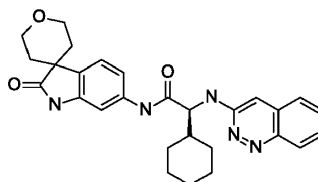
El *intermedio 35* (20 mg, 0,052 mmol), 3-bromopiridazina (8,25 mg, 0,052 mmol), tBuBrettPhos Pd-G3 (4,52 mg, 0,0052 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (10 mg, 0,10 mmol) se añadieron a un vial sellado y se disolvieron en 1,4-dioxano (0,7 ml)/DMSO (0,07 ml). La mezcla de reacción se agitó a 105 °C durante 18 h, luego se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. El aceite pardo resultante se purificó por HPLC preparativa (método 24) para proporcionar, después de la liofilización, el *compuesto del título* (2 mg, 8 %) como un sólido blanquecino. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 10,37 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 8,42 (dd, J 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,46-7,36 (m, 2H), 7,23 (dd, J 9,0, 4,4 Hz, 1H), 7,11 (dd, J 8,2, 2,0 Hz, 1H), 6,99 (dt, J 8,7, 1,6 Hz, 2H), 4,66 (t, J 8,1 Hz, 1H), 4,01 (ddd, J 11,1, 7,0, 3,8 Hz, 2H), 3,80 (ddd, J 11,2, 7,1, 3,8 Hz, 2H), 1,81-1,34 (m, 19H). HPLC-MS (método 21): $[M-H]^+$ m/z 463, TR 1,77 min.

Ejemplo 43**(2*S*)-2-Ciclohexil-2-[(6-etilpiridazin-3-il)amino]-*N*-(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)acetamida**

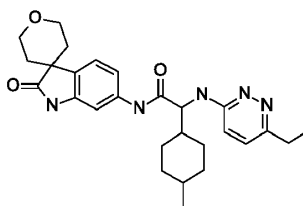
Se preparó a partir del *intermedio 78* (50 mg, 0,14 mmol) e hidrobromuro de 3-bromo-6-etilpiridazina (31,2 mg, 0,11 mmol) de acuerdo con el *procedimiento B*, y se purificó por HPLC preparativa (método 22), para dar el *compuesto del título* (6 mg, 12 %) como un sólido blanquecino. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 10,38 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 7,46-7,36 (m, 2H), 7,21-7,07 (m, 2H), 6,95 (d, J 9,1 Hz, 1H), 6,79 (d, J 8,3 Hz, 1H), 4,55 (t, J 7,8 Hz, 1H), 4,01 (ddd, J 11,1, 7,0, 3,7 Hz, 2H), 3,80 (td, J 7,1, 3,5 Hz, 2H), 2,67 (q, J 7,6 Hz, 2H), 1,87-1,51 (m, 9H), 1,30-1,01 (m, 9H). HPLC-MS (método 6): MH^+ m/z 464, TR 1,80 min.

Ejemplo 44**(2S)-2-Ciclohexil-2-[(6-isopropilpiridazin-3-il)amino]-N-(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)acetamida**

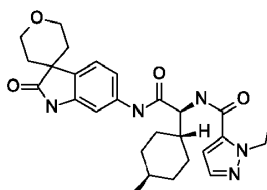
- 5 Se preparó a partir del *intermedio* 78 (30 mg, 0,084 mmol) y 3-bromo-6-isopropil-piridazina (16,9 mg, 0,084 mmol) de acuerdo con el *procedimiento B*, y se purificó por HPLC preparativa (método 25), para dar el *compuesto del título* (2 mg, 5 %) como un sólido blanquecino. δ_H (600 MHz, DMSO- d_6) 10,38 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,20 (d, J 9,2 Hz, 1H), 7,12 (dd, J 8,2, 2,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J 9,2 Hz, 1H), 6,78 (d, J 8,3 Hz, 1H), 4,54 (t, J 7,9 Hz, 1H), 4,01 (ddd, J 11,2, 7,2, 3,7 Hz, 2H), 3,80 (ddd, J 11,3, 7,2, 3,7 Hz, 2H), 2,98 (m, 1H), 1,87 (m, 2H), 1,77-1,69 (m, 3H), 1,68-1,55 (s, 3H), 1,37 (m, 1H), 1,23-1,10 (m, 12H). HPLC-MS (método 6): MH^+ m/z 478, TR 1,94 min.

Ejemplo 45**(2S)-2-(Cinnolín-3-ilamino)-2-ciclohexil-N-(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)acetamida**

- 15 Se preparó a partir del *intermedio* 78 (30 mg, 0,084 mmol) y 3-bromocinnolina (14,62 mg, 0,070 mmol) de acuerdo con el *procedimiento B*, y se purificó por HPLC preparativa (método 25) para dar el *compuesto del título* (1,5 mg, 4 %) como un sólido blanquecino. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 10,38 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,39 (s, 2H), 8,07 (d, J 8,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J 8,3 Hz, 1H), 7,54 (ddd, J 8,3, 6,6, 1,3 Hz, 1H), 7,49-7,35 (m, 2H), 7,21-7,06 (m, 2H), 4,66 (t, J 8,0 Hz, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,73-1,55 (m, 7H), 1,30-1,10 (m, 6H). HPLC-MS (método 6): MH^+ m/z 486, TR 1,97 min.

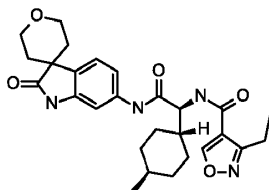
Ejemplo 46**2-[(6-Etilpiridazin-3-il)amino]-2-(4-metilciclohexil)-N-(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)acetamida**

- 25 Se preparó a partir del *intermedio* 105 (30 mg, 0,084 mmol) e hidrobromuro de 3-bromo-6-etil-piridazina (38 mg, 0,135 mmol) de acuerdo con el *procedimiento B*, y se purificó por HPLC preparativa (método 25) para dar el *compuesto del título* (3 mg, 5 %) como un sólido blanquecino. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 10,38 (s, 1H), 10,21 (m, 1H), 7,46-7,30 (m, 2H), 7,24-7,02 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 4,84-4,42 (m, 1H), 4,01 (ddd, J 11,1, 7,1, 3,7 Hz, 2H), 3,79 (td, J 7,4, 3,7 Hz, 2H), 2,67 (m, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,83-1,34 (m, 7H), 1,17 (m, 6H), 1,03-0,73 (m, 5H). HPLC-MS (método 6): MH^+ m/z 478, TR 1,97 min.

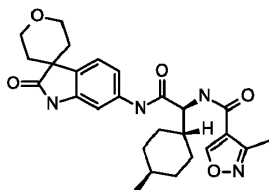
Ejemplo 47

2-Etil-*N*-{(1*S*)-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran-6-il)amino]etil}pirazol-3-carboxamida (isómero *trans*)

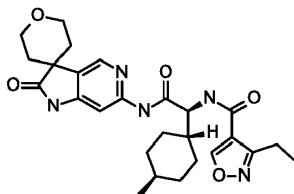
Se preparó a partir del *intermedio 50* (30 mg, 0,084 mmol) y ácido 1-etil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (49 mg, 0,35 mmol) de acuerdo con el *procedimiento A*, y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo en hexanos, para dar el *compuesto del título* (81 mg, 47 %) como un sólido blanquecino. δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 10,40 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,50 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,59-7,20 (m, 3H), 7,12 (dd, J 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,02 (d, J 2,1 Hz, 1H), 4,46 (q, J 7,2 Hz, 2H), 4,34 (t, J 8,5 Hz, 1H), 4,13-3,89 (m, 2H), 3,89-3,66 (m, 2H), 1,98-1,42 (m, 9H), 1,42-1,12 (m, 5H), 0,86 (d, J 6,4 Hz, 6H). HPLC-MS (método 6): MH^+ m/z 494, TR 2,05 min. uPLC-MS (método 23): MH^+ m/z 494, TR 1,62 min. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -4,30^\circ$ (c 10,0, metanol).

Ejemplo 48**3-Etil-*N*-{(1*S*)-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]etil}isoxazol-4-carboxamida (isómero *trans*)**

Se preparó a partir del *intermedio 50* (52 mg, 0,14 mmol) y ácido 3-etilisoxazol-4-carboxílico (19,8 mg, 0,14 mmol) de acuerdo con el *procedimiento A*, y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo en hexanos, para dar el *compuesto del título* (51 mg, 74 %) como un sólido blanquecino. δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 10,40 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,47 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,56-7,25 (m, 2H), 7,11 (dd, J 8,2, 2,0 Hz, 1H), 4,37 (t, J 8,3 Hz, 1H), 4,01 (ddd, J 10,9, 6,9, 3,6 Hz, 2H), 3,89-3,70 (m, 2H), 2,84 (q, J 7,5 Hz, 2H), 1,96-1,38 (m, 9H), 1,17 (m, 5H), 0,86 (m, 6H). HPLC-MS (método 6): MH^+ m/z 495, TR 2,10 min. uPLC-MS (método 23): MH^+ m/z 495, TR 1,67 min. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -0,60^\circ$ (c 10,0, metanol).

Ejemplo 49**3-Metil-*N*-{(1*S*)-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]etil}isoxazol-4-carboxamida (isómero *trans*)**

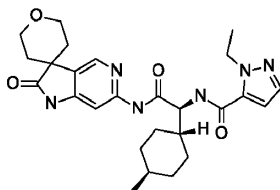
Se preparó a partir del *intermedio 50* (52 mg, 0,14 mmol) y ácido 3-metilisoxazol-4-carboxílico (15,4 mg, 0,121 mmol) de acuerdo con el *procedimiento A*, y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo en hexanos, para dar el *compuesto del título* (51 mg, 88 %) como un sólido blanquecino. δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 10,40 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 9,44 (d, J 0,7 Hz, 1H), 8,46 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,54-7,25 (m, 2H), 7,12 (dd, J 8,2, 2,0 Hz, 1H), 4,38 (t, J 8,4 Hz, 1H), 4,01 (ddd, J 11,1, 7,1, 3,7 Hz, 2H), 3,80 (td, J 7,3, 3,6 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,94-1,42 (m, 9H), 1,42-0,93 (m, 3H), 0,86 (d, J 6,5 Hz, 5H). HPLC-MS (método 6): MH^+ m/z 481, TR 1,98 min. uPLC-MS (método 23): MH^+ m/z 481, TR 1,58 min. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +5,65^\circ$ (c 10,0, metanol).

Ejemplo 50 (procedimiento C)**3-Etil-*N*-{(1*S*)-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]etil}isoxazol-4-carboxamida (isómero *trans*)**

A una solución del *intermedio 108* (2,70 g, 4,32 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota ácido trifluoroacético (5 ml, 66,13 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1,5 h. Se le añadió otra porción de ácido

trifluoroacético (5 ml, 66,13 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 18 h más y luego se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de acetonitrilo (2 ml) y una solución acuosa de hidróxido de amonio (28 % v/v, 2 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. El residuo se concentró al vacío y luego se repartió entre DCM y agua. La fase acuosa se alcalinizó con una solución acuosa de NaOH a 2 M y luego se extrajo con DCM:MeOH (10:1). La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, utilizando un gradiente de 0-100 % de DCM en acetato de etilo, para proporcionar, después de la liofilización, el *compuesto del título* (1,36 g, 64 %) como un sólido blanco. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 10,86 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,45-8,36 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 4,52 (t, J 8,0 Hz, 1H), 4,05-3,94 (m, 2H), 3,84-3,75 (m, 2H), 2,83 (q, J 7,5 Hz, 2H), 1,80-1,57 (m, 10H), 1,32-1,06 (m, 4H), 0,94-0,77 (m, 6H). HPLC-MS (método 6): MH^+ m/z 496, TR 2,17 min. uPLC-MS (método 23): MH^+ m/z 496, TR 1,56 min.

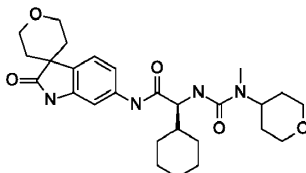
Ejemplo 51



2-Etil-*N*-((1*S*)-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]etil)pirazol-3-carboxamida (isómero *trans*)

Se preparó a partir del *intermedio 109* (2,73 g, 4,36 mmol) de acuerdo con el *procedimiento C*, y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo en hexanos, para dar el *compuesto del título* (1,6 g, 74 %) como un sólido blanco. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 10,87 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 8,49-8,39 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,49 (d, J 2,0 Hz, 1H), 6,99 (d, J 2,1 Hz, 1H), 4,53-4,40 (m, 3H), 4,06-3,94 (m, 2H), 3,88-3,76 (m, 2H), 1,88-1,50 (m, 7H), 1,33-1,17 (m, 6H), 1,14-0,99 (m, 1H), 0,95-0,78 (m, 6H). HPLC-MS (método 6): MH^+ m/z 495, TR 1,92 min. uPLC-MS (método A): MH^+ m/z 495, TR 1,51 min. $[\alpha]_D^{20} = -13,50^\circ$ (c 10,0, metanol).

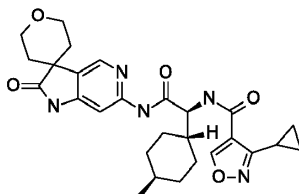
Ejemplo 52 (procedimiento D)



(2*S*)-2-Ciclohexil-2-{metil(tetrahidropiran-4-il)carbamoil}amino}-*N*-(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)acetamida

El *intermedio 78* (30 mg, 0,084 mmol) y el cloruro de *N*-metil-*N*-(oxan-4-il)carbamoilo (18 mg, 0,097 mmol) se disolvieron en DCM (1 ml) y se le añadió trietilamina (14 μ l, 10,24 mg, 0,1007 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 18 h. Se le añadieron cloruro de *N*-metil-*N*-(oxan-4-il)carbamoilo (18 mg, 0,097 mmol) y trietilamina (14 μ l, 10,24 mg, 0,1007 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 5 h más y luego se concentró al vacío. El aceite transparente bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, utilizando un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo en hexanos, para proporcionar, después de la liofilización, el *compuesto del título* (15 mg, 36 %) como un sólido blanco. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 10,38 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 7,46-7,36 (m, 2H), 7,09 (dd, J 8,1, 1,9 Hz, 1H), 6,05 (d, J 8,3 Hz, 1H), 4,22-3,96 (m, 4H), 3,88 (dd, J 10,6, 5,3 Hz, 2H), 3,80 (ddd, J 11,1, 7,0, 3,7 Hz, 2H), 3,41-3,31 (m, 2H, ocultado por el pico de agua a 3,31 ppm), 2,72 (s, 3H), 1,86-1,49 (m, 12H), 1,46-1,34 (m, 2H), 1,24-1,06 (m, 4H), 1,02-0,86 (m, 1H). HPLC-MS (método 6): MH^+ m/z 499, TR 1,83 min.

Ejemplo 53

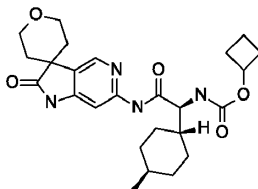


3-Ciclopropil-*N*-((1*S*)-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]etil)isoxazol-4-carboxamida (isómero *trans*)

Se preparó a partir del *intermedio 110* (100 mg, 0,16 mmol) de acuerdo con el *procedimiento C*, y se purificó por

cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo en hexanos, para dar el *compuesto del título* (56 mg, 76 % de rendimiento) como un sólido blanco. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 10,87 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,44-8,35 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 4,54 (t, J 8,0 Hz, 1H), 3,99 (dt, J 11,7, 4,8 Hz, 2H), 3,88-3,76 (m, 2H), 2,43 (tt, J 8,4, 5,1 Hz, 1H), 1,88-1,52 (m, 9H), 1,36-1,14 (m, 2H), 1,14-0,9 (m, 10H). HPLC-MS (método 6): MH^+ m/z 508, TR 2,29 min.

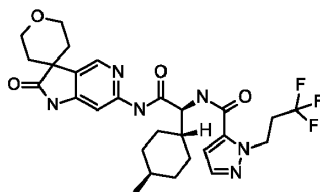
Ejemplo 54



N-((1*S*)-1-(4-Metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1*H*-pirrolo[3,2-*c*]-piridin-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]etil)carbamato de ciclobutilo (isómero *trans*)

Se preparó a partir del *intermedio 111* (60 mg, 0,10 mmol) de acuerdo con el *procedimiento C*, y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo en hexanos seguido de HPLC preparativa (método 22), para dar el *compuesto del título* (11 mg, 23 %) como un sólido blanco. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 10,87 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,27 (d, J 8,4 Hz, 1H), 4,80 (p, J 7,5 Hz, 1H), 4,12-3,94 (m, 3H), 3,81 (dd, J 11,5, 8,6 Hz, 2H), 2,26-2,16 (m, 2H), 2,07-1,86 (m, 2H), 1,85-1,72 (m, 2H), 1,66-1,38 (m, 7H), 1,30-0,93 (m, 4H), 0,93-0,58 (m, 6H). HPLC-MS (método 6): MH^+ m/z 471, TR 2,33 min.

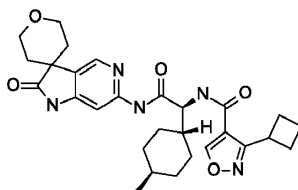
Ejemplo 55



N-((1*S*)-1-(4-Metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]etil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)pirazol-3-carboxamida (isómero *trans*)

Se preparó a partir del *intermedio 112* (50 mg, 0,072 mmol) de acuerdo con el *procedimiento C*, y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo en hexanos, para dar el *compuesto del título* (21 mg, 52 %) como un sólido blanco. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 10,87 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 8,54 (d, J 8,1 Hz, 1H), 8,44-8,39 (m, 1H), 7,72 (d, J 0,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J 2,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J 2,1 Hz, 1H), 4,80-4,63 (m, 2H), 4,52 (t, J 8,3 Hz, 1H), 3,99 (dt, J 10,2, 4,6 Hz, 2H), 3,87-3,77 (m, 2H), 2,87-2,70 (m, 2H), 1,88-1,74 (m, 3H), 1,74-1,40 (m, 4H), 1,36-1,06 (m, 3H), 1,04-0,91 (m, 1H), 0,90-0,75 (m, 6H). HPLC-MS (método 6): MH^+ m/z 563, TR 2,17 min.

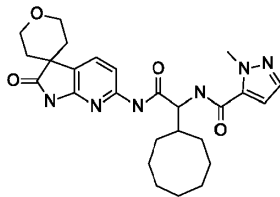
Ejemplo 56



3-Ciclobutil-*N*-((1*S*)-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1*H*-pirrolo[3,2-*c*]-piridin-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]etil)isoxazol-4-carboxamida (isómero *trans*)

Se preparó a partir del *intermedio 113* (45 mg, 0,069 mmol) de acuerdo con el *procedimiento C*, y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo en hexanos seguido de 0-20 % de metanol en acetato de etilo, para dar el *compuesto del título* (16 mg, 44 %) como un sólido blanco. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 10,86 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,35 (d, J 8,0 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 4,51 (t, J 8,1 Hz, 1H), 4,03-3,94 (m, 2H), 3,91-3,77 (m, 3H), 2,34-2,14 (m, 4H), 1,98-1,91 (m, 1H), 1,89-1,76 (m, 4H), 1,74-1,48 (m, 5H), 1,33-1,23 (m, 2H), 1,11-0,98 (m, 1H), 0,93-0,76 (m, 6H). HPLC-MS (método 6): MH^+ m/z 522, TR 2,19 min.

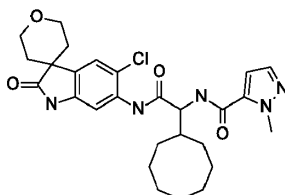
Ejemplo 57



N-{1-Ciclooctil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1H-pirrol[2,3-b]piridin-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]etil}-2-metilpirazol-3-carboxamida

- 5 A una solución del *intermedio 118* (0,23 g, 0,36 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (0,55 ml, 7,20 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego se concentró al vacío. Se le añadieron acetonitrilo (3 ml) y NH₄OH (solución al 25 % en H₂O, 3 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, y luego se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 3-4 % en DCM) para proporcionar el *compuesto del título* (0,042 g, 22 %) como un sólido blanquecino. δ_{H} (400 MHz, DMSO-*d*₆) 1,34-1,70 (m, 16H), 1,77-1,87 (m, 2H), 2,14-2,17 (m, 1H), 3,80 (t, *J* 8,41 Hz, 2H), 3,93-4,00 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,59 (t, *J* 8,41 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,69 (d, *J* 8,03 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* 8,03 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* 8,53 Hz, 1H), 10,49 (s, 1H), 11,01 (br s, 1H). HPLC-MS (método 6): MH⁺ *m/z* 495,0, TR 2,65 min.

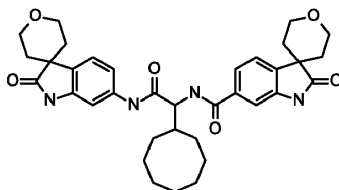
Ejemplo 58



- 15 **N-{2-[(5-Cloro-2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]-1-ciclooctil-2-oxoetil}-2-metilpirazol-3-carboxamida**

- Se añadió NCS (36 mg, 0,27 mmol) en porciones a una solución del *ejemplo 3* (45 mg, 0,09 mmol) en ácido acético (2 ml) a 20 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 10 min, luego se calentó a 70 °C durante 10 min y luego se concentró al vacío. El residuo se diluyó en acetato de etilo (50 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, y luego se secó sobre sulfato de sodio. Las capas orgánicas se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (método 9) para producir el *compuesto del título* (4,5 mg, 9 %) como un polvo blanquecino. δ_{H} (500 MHz, CDCl₃) 10,44 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,93 (d, *J* 7,4 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* 2,1 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,86 (d, *J* 2,1 Hz, 1H), 4,45-4,37 (m, 1H), 4,27-4,18 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,95-3,85 (m, 2H), 2,35-2,23 (m, 1H), 1,92-1,82 (m, 3H), 1,82-1,49 (m, 15H). uPLC-MS (método 2) MH⁺ *m/z* 528 y 530, TR 3,56 min.

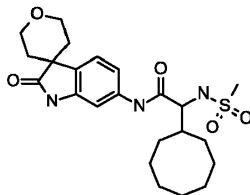
Ejemplo 59



N-{1-Ciclooctil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]etil}-2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-carboxamida

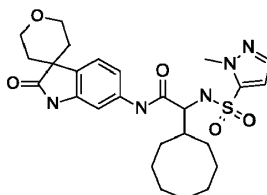
- 30 Se preparó a partir del *intermedio 121* (70 mg, 0,094 mmol) de acuerdo con el procedimiento C, y se purificó por HPLC preparativa (método 11), para dar el *compuesto del título* (10,5 mg, 18 %) como un sólido blanco. δ_{H} (500 MHz, DMSO-*d*₆) 10,57 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,50 (d, *J* 8,6 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* 7,8 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* 8,2 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* 1,9 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* 1,4 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* 8,2, 1,9 Hz, 1H), 4,46 (t, *J* 8,8 Hz, 1H), 4,06-3,98 (m, 4H), 3,85-3,77 (m, 4H), 2,22-2,13 (m, 1H), 1,77-1,58 (m, 12H), 1,57-1,38 (m, 10H). HPLC-MS (método 1): MH⁺ *m/z* 615, TR 3,13 min.

Ejemplo 60

**2-Ciclooctil-2-(metanosulfonamido)-N-(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)acetamida**

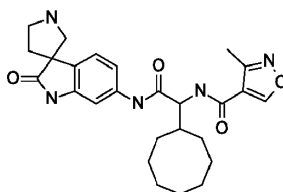
Se añadió cloruro de metanosulfonilo (12 μ l, 0,15 mmol) a una solución agitada del *intermedio 35* (50 mg, 0,12 mmol) y DIPEA (43 μ l, 0,25 mmol) en DCM anhidro (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 h. Se le añadió más cloruro de metanosulfonilo (6 μ l, 0,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 6 h más y luego se diluyó con DCM (7 ml). El material resultante se lavó con agua (7 ml) y salmuera (7 ml), luego se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (método 10) para producir el *compuesto del título* (26,7 mg, 47 %) como un polvo tostado. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 10,40 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 7,53-7,46 (m, 1H), 7,44 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,37 (d, J 1,8 Hz, 1H), 7,09 (dd, J 8,1, 1,9 Hz, 1H), 4,01 (ddd, J 11,1, 7,1, 3,6 Hz, 2H), 3,80 (ddd, J 11,1, 7,0, 3,7 Hz, 2H), 3,77-3,69 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 1,98-1,87 (m, 1H), 1,80-1,30 (m, 18H). HPLC-MS (método 1): MH^+ m/z 464, TR 2,90 min.

Ejemplo 61

**2-Ciclooctil-2-[(2-metilpirazol-3-il)sulfonilamino]-N-(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)acetamida**

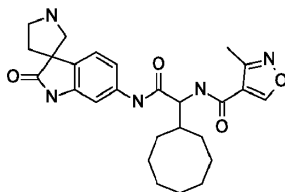
Se añadió cloruro de 1-metil-1H-pirazol-5-sulfonilo (41 mg, 0,23 mmol) a una solución agitada del *intermedio 35* (100 mg, 0,15 mmol) y DIPEA (54 μ l, 0,31 mmol) en DCM anhidro (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 h, luego se diluyó con DCM (10 ml). El material resultante se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), luego se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (método 10) para producir el *compuesto del título* (20 mg, 24 %) como un polvo de color naranja. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 10,36 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,65 (br s, 1H), 7,39 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,34 (d, J 1,7 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,87 (dd, J 8,2, 1,9 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,05-3,95 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,79 (ddd, J 10,7, 6,8, 3,6 Hz, 2H), 3,71-3,62 (m, 1H), 1,94-1,84 (m, 1H), 1,77-1,68 (m, 2H), 1,68-1,26 (m, 16H). HPLC-MS (método 1): MH^+ m/z 530, TR 3,13 min.

Ejemplo 62

**N-[1-Ciclooctil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,3'-pirrolidin]-6-il)amino]etil]-3-metilisoxazol-4-carboxamida (isómero 1)**

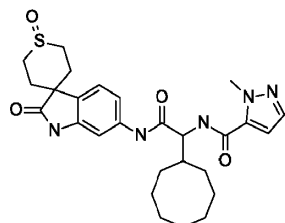
Se añadió ácido trifluoroacético (0,23 ml, 2,99 mmol) a una suspensión agitada del *intermedio 127* (89,8 mg, 0,15 mmol) en DCM (1,2 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h, luego se inactivó con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (10 ml). El material resultante se extrajo con DCM/isopropanol 4:1 (4 $\times$ 20 ml) usando una frita hidrófoba. El filtrado orgánico se concentró al vacío. La goma de color naranja resultante se separó mediante HPLC preparativa secuencial (método 10), HPLC preparativa quiral (método 32, MeOH + dietilamina al 0,2 %, columna Chiralcel OD-H de 25 cm a 9 ml/min) y SFC preparativa quiral (método 14, MeOH 25:75 + dietilamina al 0,2 %-dióxido de carbono, columna Chiralpak IC de 25 cm a 15 ml/min), para proporcionar el *compuesto del título* (1,4 mg, 2 %) como un polvo blanquecino. δ_H (500 MHz CD $_3$ OD) 9,12 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,27 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,14 (d, J 8,1 Hz, 1H), 4,49 (d, J 8,4 Hz, 1H), 3,47-3,24 (m obs., 3H), 3,11 (d, J 10,8 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,34-2,07 (m, 3H), 1,84-1,44 (m, 14H). uPLC-MS (método 1): MH^+ m/z 480, TR 2,21 min. SFC quiral (método 12, Chiralpak IC 25 cm, MeOH al 35 % + dietilamina al 0,2 %-dióxido de carbono al 65 %, 4 ml/min): TR 3,89 min (100 %).

Ejemplo 63

**N-{1-Ciclooctil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,3'-pirrolidina]-6-il)amino]etil}-3-metilisoxazol-4-carboxamida (isómero 2)**

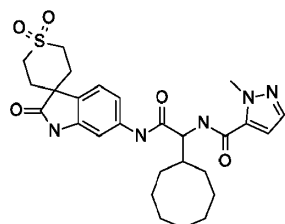
- 5 Se añadió ácido trifluoroacético (0,23 ml, 2,99 mmol) a una suspensión agitada del *intermedio 127* (89,8 mg, 0,15 mmol) en DCM (1,2 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h, luego se inactivó con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (10 ml). El material resultante se extrajo con DCM/isopropanol 4:1 (4 × 20 ml) usando una frita hidrófoba. El filtrado orgánico se concentró al vacío. La goma de color naranja resultante se separó mediante HPLC preparativa secuencial (método 10), HPLC preparativa quiral (método 32, MeOH + dietilamina al 0,2 %, columna Chiralcel OD-H de 25 cm a 9 ml/min) y SFC preparativa quiral (método 14, MeOH 25:75 + dietilamina al 0,2 %-dióxido de carbono, columna Chiralpak IC de 25 cm a 15 ml/min), para proporcionar el *compuesto del título* (2,4 mg, 3 %) como un polvo blanquecino. δ_H (500 MHz CD₃OD) 9,12 (s, 1H), 7,45-7,37 (m, 1H), 7,25 (d, *J* 8,0 Hz, 1H), 7,18-7,08 (m, 1H), 4,49 (d, *J* 8,3 Hz, 1H), 3,41-3,17 (m obs., 3H), 2,99 (d, *J* 11,8 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,32-2,12 (m, 2H), 2,05 (dt, *J* 13,5, 7,1 Hz, 1H), 1,86-1,42 (m, 14H). uPLC-MS (método 1): MH⁺ *m/z* 480, TR 2,20 min. SFC quiral (método 12, Chiralpak IC 25 cm, MeOH al 35 % + dietilamina al 0,2 %-dióxido de carbono al 65 %, 4 ml/min): TR 3,98 min (93 %).

Ejemplo 64

**N-{1-Ciclooctil-2-oxo-2-[(1',2'-dioxospiro[indolina-3,4'-tiane]-6-il)amino]-2-oxoetil}-2-metilpirazol-3-carboxamida**

- 20 Se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (70 %, 98 mg, 0,4 mmol) a una suspensión agitada del *ejemplo 9* (176 mg, 0,34 mmol) en DCM (3,4 ml) a 0 °C en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3,5 h, luego se inactivó con una solución acuosa de sulfito de sodio al 10%/solución acuosa saturada de carbonato de sodio 1:1 (40 ml). El material resultante se extrajo con acetato de etilo/2-metiltetrahidrofurano 1:1 (3 × 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (20 ml) y salmuera (20 ml), luego se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El polvo blanquecino bruto resultante se separó mediante HPLC preparativa (método 10) para proporcionar, después de la liofilización, el *compuesto del título* (23,3 mg, 13 %) como un polvo blanco. δ_H (500 MHz, DMSO-*d*₆) 10,47 (br s, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,53 (d, *J* 8,5 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* 8,1 Hz, 1H, menor), 7,46 (d, *J* 2,0 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* 1,8 Hz, 1H, menor), 7,39 (d, *J* 1,7 Hz, 1H, mayor), 7,21 (d, *J* 8,1 Hz, 1H, mayor), 7,16 (dd, *J* 8,1, 1,8 Hz, 1H, mayor), 7,12 (dd, *J* 8,2, 1,9 Hz, 1H, menor), 7,05 (d, *J* 2,1 Hz, 1H), 4,44 (t, *J* 8,9 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,43-3,23 (m obs., 2H, mayor), 3,14-3,07 (m, 4H, menor), 2,93-2,79 (m, 2H, mayor), 2,56-2,43 (m obs., 2H), 2,41-2,29 (m, 1H, menor), 2,21-2,10 (m, 1H, mayor), 1,75-1,33 (m, 16H). uPLC-MS (método 1): MH⁺ *m/z* 526, TR 2,75 min.

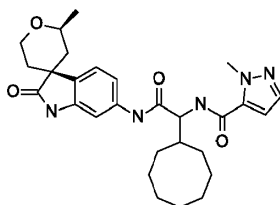
Ejemplo 65

**N-{1-Ciclooctil-2-oxo-2-[(1',1',2'-trioxospiro[indolina-3,4'-tiane]-6-il)amino]etil}-2-metilpirazol-3-carboxamida**

- 35 Se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (70 %, 98 mg, 0,4 mmol) a una suspensión agitada del *ejemplo 9* (176 mg, 0,34 mmol) en DCM (3,4 ml) a 0 °C en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3,5 h, luego se inactivó con una solución acuosa de sulfito de sodio al 10%/solución acuosa saturada de carbonato de sodio 1:1 (40 ml). El

material resultante se extrajo con acetato de etilo/2-metiltetrahidrofurano 1:1 (3 × 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (20 ml) y salmuera (20 ml), luego se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El polvo blanquecino bruto resultante se separó mediante HPLC preparativa (método 10) para proporcionar, después de la liofilización, el *compuesto del título* (71,7 mg, 38 %) como un polvo blanco. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 10,62 (br s, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,53 (d, J 8,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J 2,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J 1,8 Hz, 1H), 7,31 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,15 (dd, J 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,05 (d, J 2,1 Hz, 1H), 4,43 (t, J 8,8 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,74-3,60 (m, 2H), 3,17-3,05 (m, 2H), 2,35-2,25 (m, 2H), 2,22-2,03 (m, 3H), 1,73-1,33 (m, 14H). uPLC-MS (método 1): MH^+ m/z 542, TR 3,00 min.

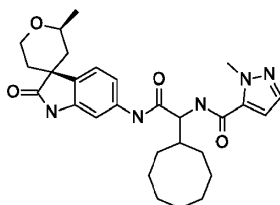
Ejemplo 66



N-(1-Ciclooctil-2-(((2'S,3'R)-2'-metil-2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)-amino)-2-oxoetil)-2-metilpirazol-3-carboxamida (isómero 1)

Se añadió DIPEA (76 μ l, 0,46 mmol) a una suspensión agitada del *intermedio 135* (96,7 mg, 0,35 mmol), *intermedio 128* (127 mg, 0,39 mmol) y HATU (161 mg, 0,42 mmol) en THF anhidro (1,75 ml). La mezcla se agitó a 20 °C en nitrógeno durante 16 h, luego se inactivó con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (3 ml) y agua (3 ml), y se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se extrajo con DCM/isopropanol 4:1 (4 × 5 ml) usando una frita hidrófoba, y luego el filtrado orgánico se concentró al vacío. El polvo de color canela resultante se separó mediante SFC preparativa quiral (método 14, 15:85 de etanol-dióxido de carbono, columna Chiralpak IC de 25 cm a 15 ml/min) para proporcionar, después de la liofilización, el *compuesto del título* (52,2 mg, 28 %) como un polvo blanquecino. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 10,30 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,52 (d, J 8,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J 1,6 Hz, 1H), 7,15 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,11 (dd, J 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,05 (d, J 2,0 Hz, 1H), 4,43 (t, J 8,9 Hz, 1H), 4,27-4,10 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,73 (dd, J 11,1, 4,6 Hz, 1H), 2,22-2,09 (m, 1H), 1,87 (td, J 13,4, 5,0 Hz, 1H), 1,74-1,33 (m, 17H), 1,07 (d, J 6,2 Hz, 3H). uPLC-MS (método 1): MH^+ m/z 508, TR 3,30 min. SFC quiral (método 12, Chiralpak IC 25 cm, etanol al 20 %-dióxido de carbono al 80 %, 4 ml/min): TR 5,65 min (98 %, isómero 1).

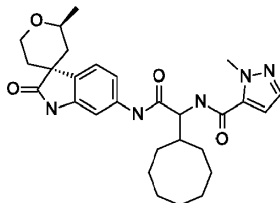
Ejemplo 67



N-(1-Ciclooctil-2-(((2'S,3'R)-2'-metil-2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)-amino)-2-oxoetil)-2-metilpirazol-3-carboxamida (isómero 2)

Se añadió DIPEA (76 μ l, 0,46 mmol) a una suspensión agitada del *intermedio 135* (96,7 mg, 0,35 mmol), *intermedio 128* (127 mg, 0,39 mmol) y HATU (161 mg, 0,42 mmol) en THF anhidro (1,75 ml). La mezcla se agitó a 20 °C en nitrógeno durante 16 h, luego se inactivó con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (3 ml) y agua (3 ml), y se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se extrajo con DCM/isopropanol 4:1 (4 × 5 ml) usando una frita hidrófoba, y luego el filtrado orgánico se concentró al vacío. El polvo de color canela resultante se separó mediante SFC preparativa quiral (método 14, etanol-dióxido de carbono 15:85, columna Chiralpak IC de 25 cm a 15 ml/min) para proporcionar, después de la liofilización, el *compuesto del título* (31,1 mg, 16 %) como un polvo blanco. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 10,30 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,52 (d, J 8,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J 2,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J 1,6 Hz, 1H), 7,15 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,10 (dd, J 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,05 (d, J 2,0 Hz, 1H), 4,43 (t, J 8,9 Hz, 1H), 4,27-4,10 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,73 (dd, J 11,0, 4,7 Hz, 1H), 2,22-2,09 (m, 1H), 1,86 (td, J 13,3, 5,0 Hz, 1H), 1,74-1,32 (m, 17H), 1,07 (d, J 6,2 Hz, 3H). uPLC-MS (método 1): MH^+ m/z 508, TR 3,29 min. SFC quiral (método 12, Chiralpak IC 25 cm, etanol al 20 %-dióxido de carbono al 80 %, 4 ml/min): TR 7,23 min (98 %, isómero 2).

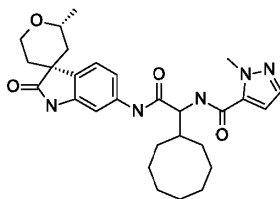
Ejemplo 68



N-(1-Ciclooctil-2-((2'S,3S)-2'-metil-2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)-amino)-2-oxoetil)-2-metilpirazol-3-carboxamida (isómero 3)

- 5 Se añadió DIPEA (39 μ l, 0,24 mmol) a una suspensión agitada del *intermedio 136* (44,9 mg, 0,22 mmol), *intermedio 128* (65 mg, 0,2 mmol) y HATU (83 mg, 0,22 mmol) en THF anhidro (1 ml). La mezcla se agitó a 20 °C en nitrógeno durante 16 h, luego se inactivó con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (3 ml) y agua (3 ml), y se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se extrajo con DCM/isopropanol 4:1 (4 $\times$ 5 ml) usando una frita hidrófoba, y luego el filtrado orgánico se concentró al vacío. El polvo tostado resultante se separó mediante HPLC preparativa quiral (método 34, heptano-isopropanol 70:30, columna Chiralpak AD-H de 25 cm a 18 ml/min) para proporcionar, después de la liofilización, el *compuesto del título* (30,6 mg, 33 %) como un polvo blanco. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 10,48 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,52 (d, J 8,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J 8,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J 2,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J 1,8 Hz, 1H), 7,12 (dd, J 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J 2,0 Hz, 1H), 4,44 (t, J 8,9 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,01-3,81 (m, 3H), 2,23-2,04 (m, 1H), 1,87 (td, J 13,0, 6,1 Hz, 1H), 1,74-1,29 (m, 16H), 1,25 (d, J 13,4 Hz, 1H), 1,10 (d, J 6,0 Hz, 3H). uPLC-MS (método 1): MH⁺ m/z 508, TR 3,22 min. SFC quiral (método 12, Chiralcel OD-H 25 cm, MeOH al 15 %-dióxido de carbono al 85 %, 4 ml/min): TR 10,70 min (100 %).

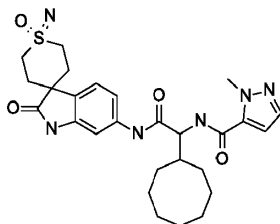
Ejemplo 69



- 20 **N-(1-Ciclooctil-2-((1'R,3S)-2'-metil-2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)-amino)-2-oxoetil)-2-metilpirazol-3-carboxamida (isómero 4)**

- Se añadió DIPEA (85 μ l, 0,51 mmol) a una suspensión agitada del *intermedio 141* (102 mg, 0,4 mmol), *intermedio 128* (142 mg, 0,44 mmol) y HATU (180 mg, 0,47 mmol) en THF anhidro (2 ml). La mezcla se agitó a 20 °C en nitrógeno durante 16 h, luego se inactivó con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (3 ml) y agua (3 ml), y se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se extrajo con DCM/isopropanol 4:1 (4 $\times$ 5 ml) usando una frita hidrófoba, luego el filtrado orgánico se concentró al vacío. El polvo tostado resultante se separó mediante HPLC preparativa quiral (método 32, heptano-isopropanol 50:50, columna Chiralpak AD-H de 25 cm a 18 ml/min) para proporcionar, después de la liofilización, el *compuesto del título* (73,4 mg, 36 %) como un polvo blanco. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 10,30 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,52 (d, J 8,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J 2,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J 1,6 Hz, 1H), 7,15 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,10 (dd, J 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,05 (d, J 2,0 Hz, 1H), 4,43 (t, J 8,9 Hz, 1H), 4,27-4,11 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,73 (dd, J 11,0, 4,6 Hz, 1H), 2,23-2,10 (m, 1H), 1,86 (td, J 13,4, 5,0 Hz, 1H), 1,75-1,32 (m, 17H), 1,07 (d, J 6,2 Hz, 3H). uPLC-MS (método 1): MH⁺ m/z 508, TR 3,29 min. SFC quiral (método 12, Chiralcel OD-H 25 cm, MeOH al 20 %-dióxido de carbono al 80 %, 4 ml/min): TR 5,29 min (99 %).

Ejemplo 70

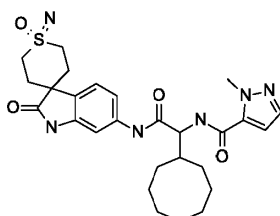


- 35 **N-[1-Ciclooctil-2-[(1'-imino-1',2-dioxospiro[indolina-3,4'-tíán]-6-il)amino]-2-oxoetil)-2-metilpirazol-3-carboxamida (mezcla de isómeros 1)**

Se disolvieron en MeOH (1 ml) el *ejemplo 9* (39 mg, 0,08 mmol), carbamato de amonio (12 mg, 0,15 mmol) y

(diacetoxiyodo)benceno (62 mg, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C en nitrógeno durante 16 h, luego se eliminó lo volátil al vacío. El polvo tostado resultante se separó mediante HPLC preparativa (método 10) para proporcionar, después de la liofilización, el *compuesto del título* (6,2 mg, 14 %) como un polvo blanco. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 10,56 (br s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,54 (d, J 8,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J 2,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J 1,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,15 (dd, J 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,05 (d, J 2,1 Hz, 1H), 4,43 (t, J 8,8 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,68 (s, 1H), 3,67-3,59 (m, 2H), 3,09-2,94 (m, 2H), 2,33-2,24 (m, 2H), 2,21-2,11 (m, 1H), 2,02-1,94 (m, 2H), 1,74-1,32 (m, 14H). uPLC-MS (método 1): MH^+ m/z 541, TR 2,54 min.

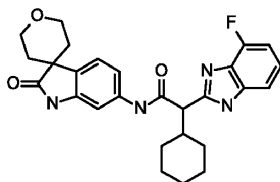
Ejemplo 71



10 **N-{1-Ciclooctil-2-[(1'-imino-1',2-dioxospiro[indolina-3,4'-tián]-6-il)amino]-2-oxoetil}-2-metilpirazol-3-carboxamida (mezcla de isómeros 1)**

Se disolvieron en MeOH (1 ml) el *ejemplo 9* (39 mg, 0,08 mmol), carbamato de amonio (12 mg, 0,15 mmol) y (diacetoxiyodo)benceno (62 mg, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C en nitrógeno durante 16 h, luego se eliminó lo volátil al vacío. El polvo tostado resultante se separó mediante HPLC preparativa (método 10) para proporcionar, después de la liofilización, el *compuesto del título* (23,5 mg, 53 %) como un polvo blanco. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 10,56 (br s, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,55 (d, J 8,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J 2,1 Hz, 1H), 7,42 (d, J 1,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,15 (dd, J 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J 2,0 Hz, 1H), 4,43 (t, J 8,7 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,83 (s, 1H), 3,58-3,49 (m, 2H), 3,08-2,94 (m, 2H), 2,23-2,11 (m, 3H), 2,10-2,02 (m, 2H), 1,74-1,33 (m, 14H). uPLC-MS (método 1): MH^+ m/z 541, TR 2,62 min.

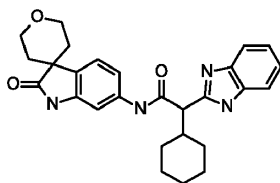
20 **Ejemplo 72**



2-Ciclohexil-2-(4-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-N-(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)acetamida

El *intermedio 144* (97 mg, 0,20 mmol) se disolvió en ácido acético (2 ml, 34,90 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 18 h y luego se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (método 26) para producir el *compuesto del título* (2 mg, 2 %) como un sólido blanco. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 12,59 (s, 1H), 10,44 (d, J 9,6 Hz, 2H), 7,47-7,27 (m, 3H), 7,19-7,08 (m, 2H), 6,93 (dd, J 11,0, 7,9 Hz, 1H), 4,07-3,94 (m, 2H), 3,89 (d, J 10,6 Hz, 1H), 3,85-3,72 (m, 2H), 2,35-2,20 (m, 1H), 1,79-1,57 (m, 8H), 1,31-1,12 (m, 5H), 0,99-0,87 (m, 1H). LCMS (método 6): MH^+ m/z 477, TR 2,04 min.

Ejemplo 73

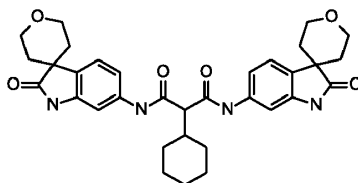


2-(1H-Benzimidazol-2-il)-2-ciclohexil-N-(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)acetamida

El *intermedio 145* (40 mg, 0,08 mmol) se disolvió en ácido acético (1 ml, 17,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 h, luego se calentó a 65 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se separó mediante cromatografía ultrarrápida en columna usando un gradiente de acetato de etilo en hexano (0-100 %). El sólido en bruto resultante se purificó mediante HPLC preparativa (método 22) para proporcionar el *compuesto del título* (3 mg, 8 %) como un sólido blanco. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 12,28 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 7,63-7,45 (m, 2H), 7,43 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J 1,9 Hz, 1H), 7,21-7,05 (m, 3H), 4,00 (ddd, J 10,7, 6,7, 3,3 Hz, 2H), 3,87-3,74 (m, 3H), 2,31-2,23 (m, 1H), 1,81-1,55 (m, 8H), 1,33-1,12 (m, 5H), 0,98-0,85 (m, 1H). HPLC-MS

(método 6): MH⁺ *m/z* 459, TR 2,26 min.

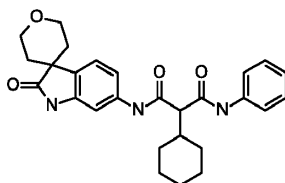
Ejemplo 74



2-Ciclohexil-*N,N*-bis(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)propanodiamida

- 5 A una solución del *intermedio 2* (63 mg, 0,29 mmol) y del *intermedio 143* (116 mg, 0,30 mmol) en DMF (2 ml, 25,90 mmol) se le añadió HATU (136 mg, 0,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 h. Se le añadió agua a la mezcla de reacción a 0 °C y el sólido resultante se recogió por filtración. El sólido bruto se purificó por HPLC preparativa (método 24) para proporcionar el *compuesto del título* (60 mg, 35 %) como un sólido blanco. δ_H (300 MHz, DMSO-*d*₆) 10,41 (s, 2H), 9,99 (s, 2H), 7,44 (d, *J* 8,2 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* 1,9 Hz, 2H), 7,09 (dd, *J* 8,2, 2,0 Hz, 2H), 4,01 (ddd, *J* 11,0, 7,1, 3,7 Hz, 4H), 3,87-3,72 (m, 4H), 3,21 (d, *J* 10,5 Hz, 1H), 2,29-2,14 (m, 1H), 1,81-1,55 (m, 13H), 1,28-0,99 (m, 5H). HPLC-MS (método 23): MH⁺ *m/z* 587, TR 2,30 min.

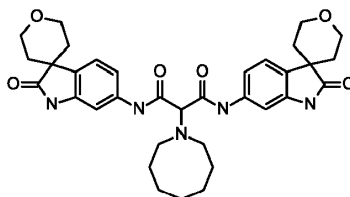
Ejemplo 75



2-Ciclohexil-*N*-(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)-*N*-fenilpropanodiamida

- 15 A una solución de anilina (0,02 ml, 0,2 mmol) y del *intermedio 143* (50 mg, 0,13 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añadieron HATU (65 mg, 0,17 mmol) y DIPEA (0,09 ml, 0,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 h, luego se diluyó en EtOAc (10 ml), se lavó con una mezcla 1:1 de agua y salmuera (10 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (de hexano a EtOAc), seguido de HPLC preparativa (método 24), para producir el *compuesto del título* (13 mg, 22 %) como un sólido blanco. δ_H (400 MHz CD₃OD) 7,61-7,55 (m, 2H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,17-7,10 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,12 (d, *J* 10,1 Hz, 1H), 2,19 (q, *J* 10,9 Hz, 1H), 1,94-1,68 (m, 9H), 1,27 (m, 6H). HPLC-MS (método 6): MH⁺ *m/z* 462, TR 2,27 min.

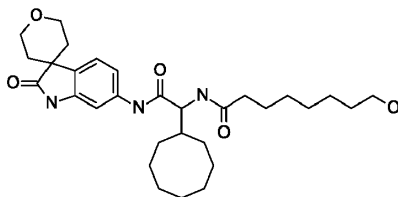
Ejemplo 76



2-(Azocan-1-il)-*N,N*-bis(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)propanodiamida

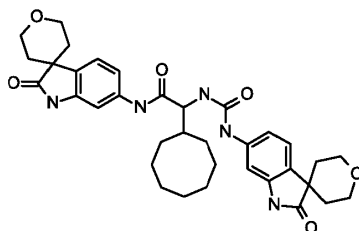
- 25 A una solución del *intermedio 2* (25 mg, 0,12 mmol) y del *intermedio 149* (50 mg, 0,12 mmol) en DMF (1 ml, 12,90 mmol) se le añadió HATU (55 mg, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 18 h. Se le añadió agua a la mezcla de reacción, y el precipitado blanco resultante se recogió por filtración y se lavó con agua adicional. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (método 22) para producir el *compuesto del título* (4 mg, 6 %) como un sólido blanco. δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 10,43 (s, 2H), 9,91 (s, 2H), 7,46 (d, *J* 8,2 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* 2,0 Hz, 2H), 7,06 (dd, *J* 8,2, 2,0 Hz, 2H), 4,14 (s, 1H), 4,06-3,98 (m, 4H), 3,81 (ddd, *J* 11,0, 6,7, 3,5 Hz, 4H), 2,82 (t, *J* 5,4 Hz, 4H), 1,78-1,52 (m, 18H). LCMS (método 21): MH⁺ *m/z* 614, TR 1,94 min.

Ejemplo 77

**N-{1-Ciclooctil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]etil}-8-hidroxiocetanamida**

Se preparó a partir del *intermedio 35* (50 mg, 0,13 mmol) y ácido 8-hidroxiocetánico (23 mg, 0,14 mmol) de acuerdo con el *procedimiento A*, y se purificó por HPLC preparativa (método 20), para dar el *compuesto del título* (45,2 mg, 66 %) como un polvo blanco. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 10,38 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 7,99 (d, J 8,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J 1,8 Hz, 1H), 7,09 (dd, J 8,2, 1,8 Hz, 1H), 4,35-4,26 (m, 2H), 4,00 (ddd, J 11,0, 7,1, 3,6 Hz, 2H), 3,79 (ddd, J 11,0, 6,9, 3,6 Hz, 2H), 3,39-3,28 (m obs., 2H), 2,23-2,06 (m, 2H), 2,00-1,89 (m, 1H), 1,79-1,69 (m, 2H), 1,69-1,28 (m, 20H), 1,27-1,18 (m, 6H). uPLC-MS (método 1): MH^+ m/z 528, TR 3,06 min.

Ejemplo 78

**2-Ciclooctil-N-(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)carbamoilamino]acetamida**

Una suspensión del *intermedio 152* (65 mg, 0,19 mmol), *intermedio 35* (99 mg, 0,26 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (60 mg, 0,49 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se calentó a 60 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se trituró con agua (5 ml). Se filtró el material resultante y se lavó con una pequeña cantidad de agua. El sólido blanco resultante se purificó por HPLC de fase inversa (método 25, con metanol como solvente A) para dar, después de la liofilización, el *compuesto del título* (85 mg, 74 %) como un sólido blanco. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 10,40 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,44 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,37 (d, J 1,9 Hz, 1H), 7,35 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J 1,9 Hz, 1H), 7,11 (dd, J 8,2, 1,9 Hz, 1H), 6,75 (dd, J 8,1, 2,0 Hz, 1H), 6,45 (d, J 8,8 Hz, 1H), 4,27 (dd, J 8,9, 6,4 Hz, 1H), 4,01 (ddt, J 11, 1, 7,4, 3,7 Hz, 4H), 3,86-3,74 (m, 4H), 1,96 (d, J 8,4 Hz, 1H), 1,80-1,21 (m, 22H). HPLC-MS (método 21): MH^+ m/z 628, TR 2,16 min.

Ejemplos 79 a 143

Los *compuestos del título* se prepararon por una secuencia de tres etapas:

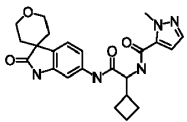
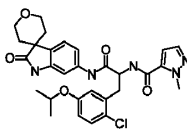
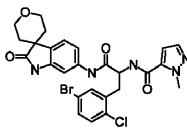
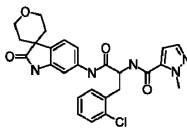
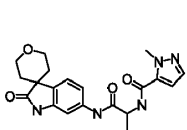
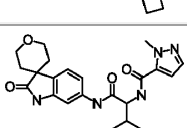
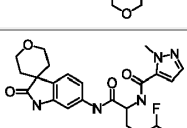
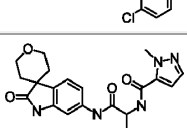
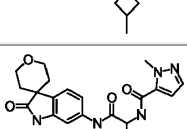
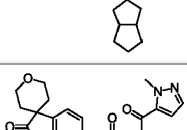
- Etapa 1: reacción del *intermedio 37* con el aldehído o cetona comercialmente disponible de acuerdo con el *procedimiento F*.
- Etapa 2: reacción del material así obtenido de acuerdo con el *procedimiento H*
- Etapa 3: reacción del material así obtenido con el *intermedio 2* de acuerdo con el *procedimiento I*.

Análisis de SFC quiral (método 12) con las siguientes condiciones:

- A: Chiralpak IC 25 cm, metanol al 15 %, dióxido de carbono al 85 %, 4 ml/min
- B: Lux C-4 25 cm, metanol al 35 %-dióxido de carbono al 65 % (0,2 % v/v de NH_3), 4 ml/min
- C: Chiralcel OD-H 25 cm, metanol al 25 %, dióxido de carbono al 75 %, 4 ml/min
- D: Chiralpak AS-H 25 cm, metanol al 30 %-dióxido de carbono al 70 %, 4 ml/min
- E: Chiralpak IC 25 cm, metanol al 20 %, dióxido de carbono al 80 %, 15 ml/min
- F: Chiralpak IC 25 cm, isopropanol al 25 %, dióxido de carbono al 75 %, 4 ml/min
- G: Lux C-3 25 cm, metanol al 25 %-dióxido de carbono al 75 %, 4 ml/min

H: Chiralcel OD-H 25 cm, metanol al 20 %, dióxido de carbono al 80 %, 4 ml/min

I: Chiralpak AS-H 25 cm, etanol al 15 %, dióxido de carbono al 85 %, 4 ml/min

Ex.	Estructura	Producto	Masa por LCMS	TR (min) en LCMS	Número de método de LCMS
79		<i>N</i> -{1-Ciclobutil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}-2-metilpirazol-3-carboxamida	438,2	1,06	27
80		<i>N</i> -{3-[2-Cloro-5-(propán-2-iloxi)fenil]-1-oxo-1-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]propán-2-il}-2-metilpirazol-3-carboxamida	566,4	1,39	27
81		<i>N</i> -{3-(5-Bromo-2-clorofenil)-1-oxo-1-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)-amino]propán-2-il}-2-metilpirazol-3-carboxamida	588,1	1,35	27
82		<i>N</i> -{3-(2-Clorofenil)-1-oxo-1-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]propán-2-il}-2-metilpirazol-3-carboxamida	508,4	1,24	27
83		<i>N</i> -{3-Ciclobutil-1-oxo-1-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]propán-2-il}-2-metilpirazol-3-carboxamida	452,3	1,17	27
84		2-Metil- <i>N</i> -[1-(oxan-4-il)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil]-pirazol-3-carboxamida	468,3	0,83	27
85		<i>N</i> -{3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-1-oxo-1-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)-amino]propán-2-il}-2-metilpirazol-3-carboxamida	526	1,16	27
86		2-Metil- <i>N</i> -{1-(3-metilciclobutil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}pirazol-3-carboxamida	452,2	1,11	27
87		<i>N</i> -{1-(1,2,3,3a,4,5,6,6a-Octahidropentalén-2-il)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}-2-metilpirazol-3-carboxamida	492,4	1,36	27
88		<i>N</i> -{1-(2-Adamantil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}-2-metilpirazol-3-carboxamida	518,5	1,44	27

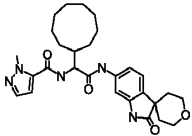
Ex.	Estructura	Producto	Masa por LCMS	TR (min) en LCMS	Número de método de LCMS
89		<i>N</i> -{3-(Biciclo[1.1.1]pentán-1-il)-1-oxo-1-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]-propán-2-il}-2-metilpirazol-3-carboxamida	464,4	1,21	27
90		<i>N</i> -{1-(4,4-Difluorociclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]-etil}-2-metilpirazol-3-carboxamida	502,2	1,15	27
91		<i>N</i> -{3-(3,3-Difluorociclobutil)-1-oxo-1-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]-propán-2-il}-2-metilpirazol-3-carboxamida	488,3	1,12	27
92		<i>N</i> -{1-(3,3-Dimetilciclobutil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]-etil}-2-metilpirazol-3-carboxamida	466,3	1,2	27
93		2-Metil- <i>N</i> -{1-oxo-1-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]-3-fenilbután-2-il}-pirazol-3-carboxamida	488,1	1,12	27
94		2-Metil- <i>N</i> -{1-(2-metilciclobutil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]etil}-pirazol-3-carboxamida (mezcla de isómeros 1 y 2)	452,3	2,58 (36%) y 2,59 (58%)	2
95		2-Metil- <i>N</i> -{1-(2-metilciclobutil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]etil}-pirazol-3-carboxamida (mezcla de isómeros 3 y 4)	452,4	2,67 (sin separación)	2
96		<i>N</i> -{1-(7-Biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trienil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}-2-metilpirazol-3-carboxamida	486,5	1,14	27
97		<i>N</i> -{1-(1,2,3,3a,4,5,6,6a-Octahidropentalén-2-il)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]etil}-2-metilpirazol-3-carboxamida (isómero 1)	492,1	26,15	SFC A quiral
98		<i>N</i> -{1-(1,2,3,3a,4,5,6,6a-Octahidropentalén-2-il)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]etil}-2-metilpirazol-3-carboxamida (isómero 2)	492,1	28,62	SFC A quiral
99		<i>N</i> -{1-(1,2,3,3a,4,5,6,6a-Octahidropentalén-2-il)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]etil}-2-metilpirazol-3-carboxamida (isómero 3)	492,1	34,24	SFC A quiral

Ex.	Estructura	Producto	Masa por LCMS	TR (min) en LCMS	Número de método de LCMS
100		<i>N</i> -{3-(2,3-Dihidro-1-benzo-furán-4-il)-1-oxo-1-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]propán-2-il}-2-metilpirazol-3-carboxamida	516,4	1,14	27
101		<i>N</i> -{1-(4,4-Difluorociclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]etil}-2-metilpirazol-3-carboxamida (isómero 1)	502,2	1,79	SFC B quiral
102		<i>N</i> -{1-(7-Biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trienil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]etil}-2-metilpirazol-3-carboxamida (isómero 1)	486,1	7,39	SFC C quiral
103		<i>N</i> -{1-(7-Biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trienil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]-etil}-2-metilpirazol-3-carboxamida (isómero 2)	486,1	5,82	SFC C quiral
104		<i>N</i> -{1-(7-Biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trienil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]-etil}-2-metilpirazol-3-carboxamida (isómero 3)	486,1	3,92	SFC C quiral
105		<i>N</i> -{3-(2-Fluorofenil)-1-oxo-1-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]propán-2-il}-2-metilpirazol-3-carboxamida	492,4	1,16	27
106		2-Metil- <i>N</i> -{(2 <i>S</i>)-3-[(2-metilpropán-2-il)oxi]-1-oxo-1-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]propán-2-il}-pirazol-3-carboxamida	470,5	2,75	SFC D quiral
107		2-Metil- <i>N</i> -[2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]-1-(3-fenilciclobutil)etil]pirazol-3-carboxamida	514,5	1,34	27
108		2-Metil- <i>N</i> -[1-(2-metilciclobutil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]etil]-pirazol-3-carboxamida (isómero 5)	452,1	8,73	SFC E quiral
109		2-Metil- <i>N</i> -[1-(2-metilciclobutil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]etil]-pirazol-3-carboxamida (isómero 6)	452,1	10,74	SFC E quiral

Ex.	Estructura	Producto	Masa por LCMS	TR (min) en LCMS	Número de método de LCMS
110		2-Metil- <i>N</i> -{1-(2-metilciclobutil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]etil}-pirazol-3-carboxamida (isómero 7)	452,1	7,22	SFC F quiral
111		2-Metil- <i>N</i> -{1-(2-metilciclobutil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]etil}-pirazol-3-carboxamida (isómero 8)	452,1	10,14	SFC F quiral
112		2-Metil- <i>N</i> -{1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}pirazol-3-carboxamida	480,5	1,33	27
113		2-Metil- <i>N</i> -[2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]-1-(2,2,6,6-tetrametiloxan-4-il)etil]-pirazol-3-carboxamida	524,5	1,17	27
114		<i>N</i> -[2-(2-Clorofenil)-1-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)carbamoi]l]-propil]-2-metilpirazol-3-carboxamida (isómero 1)	522,2	2,80	1
115		<i>N</i> -[2-(2-Clorofenil)-1-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)carbamoi]l]-propil]-2-metilpirazol-3-carboxamida (isómero 2)	522,2	2,88	1
116		<i>N</i> -[1-(2,2-Dimetilciclobutil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]-etil]-2-metilpirazol-3-carboxamida	466,5	1,25	27
117		<i>N</i> -[1-(Biciclo[3.2.1]octán-3-il)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]-etil]-2-metilpirazol-3-carboxamida	492,5	1,36	27
118		<i>N</i> -[1-(2,3-Dimetilciclobutil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]-etil]-2-metilpirazol-3-carboxamida	466,5	1,26	27
119		2-Metil- <i>N</i> -[2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]-1-(3-fenilciclobutil)etil]pirazol-3-carboxamida (isómero 1)	514,2	4,65	SFC G quiral
120		2-Metil- <i>N</i> -[2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]-1-(3-fenilciclobutil)etil]pirazol-3-carboxamida (isómero 2)	514,1	6,79	SFC G quiral

Ex.	Estructura	Producto	Masa por LCMS	TR (min) en LCMS	Número de método de LCMS
121		2-Metil- <i>N</i> -[2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]-1-(3-fenilciclobutil)etil]pirazol-3-carboxamida (isómero 3)	514,2	5,39	SFC G quiral
122		2-Metil- <i>N</i> -[2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]-1-(3-fenilciclobutil)etil]pirazol-3-carboxamida (isómero 4)	514,1	2,97	SFC G quiral
123		2-Metil- <i>N</i> -{1-oxo-1-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]-3-fenilpentán-2-il}pirazol-3-carboxamida	502,5	1,26	27
124		2-Metil- <i>N</i> -{1-(2-metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}pirazol-3-carboxamida	480,5	1,31	27
125		2-Metil- <i>N</i> -[2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]-1-[<i>rac</i> -(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-biciclo[2.2.1]heptán-2-il]-etil]pirazol-3-carboxamida (isómero 1)	478,5	1,26	27
126		2-Metil- <i>N</i> -[2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-il)etil]pirazol-3-carboxamida	514,5	1,28	27
127		2-Metil- <i>N</i> -[2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]-1-[4-(trifluorometil)ciclohexil]etil]-pirazol-3-carboxamida	534,5	1,31	27
128		2-Metil- <i>N</i> -[2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]-1-[3-(trifluoro-metil)ciclohexil]etil]-pirazol-3-carboxamida	534,5	1,32	27
129		2-Metil- <i>N</i> -[3-(1-metilpirrol-3-il)-1-oxo-1-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]-bután-2-il]pirazol-3-carboxamida	491,5	1,09	27
130		<i>N</i> -{3-Ciclobutil-1-oxo-1-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]bután-2-il}-2-metilpirazol-3-carboxamida	466,5	1,25	27
131		2-Metil- <i>N</i> -[2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]-1-(6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -benzo[7]anulén-5-il)-etil]pirazol-3-carboxamida	528,5	1,35	27

Ex.	Estructura	Producto	Masa por LCMS	TR (min) en LCMS	Número de método de LCMS
132		<i>N</i> -{1-(2,3-Dihidro-1 <i>H</i> -indén-1-il)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}-2-metilpirazol-3-carboxamida	500,5	1,24	27
133		<i>N</i> -{1-(4,4-Dimetilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}-2-metilpirazol-3-carboxamida	494,5	1,41	27
134		<i>N</i> -{1-Ciclopentil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}-2-metilpirazol-3-carboxamida	452,5	1,15	27
135		<i>N</i> -{1-(Biciclo[3.2.1]octán-3-il)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]etil}-2-metilpirazol-3-carboxamida (isómero 1)	492,2	4,95	SFC H quiral
136		<i>N</i> -{1-(2,2-Dimetilciclobutil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)-amino]etil}-2-metilpirazol-3-carboxamida (isómero 1)	466,1	36,04	SFC I quiral
137		<i>N</i> -{1-(2,2-Dimetilciclobutil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)-amino]etil}-2-metilpirazol-3-carboxamida (isómero 2)	466,1	9,78	SFC I quiral
138		<i>N</i> -{1-(Biciclo[3.1.0]hexan-3-il)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}-2-metilpirazol-3-carboxamida	464,5	1,19	27
139		<i>N</i> -{1-(5-Cloro-7-biciclo-[4.2.0]octa-1(6),2,4-trienil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)-amino]etil}-2-metilpirazol-3-carboxamida (isómero 1)	520,2	2,77	1
140		3-Metil- <i>N</i> -{1-(3-metilciclopentil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}-1,2-oxazol-4-carboxamida	467,5	1,29	27
141		<i>N</i> -{1-(5-Cloro-7-biciclo-[4.2.0]octa-1(6),2,4-trienil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)-amino]etil}-2-metilpirazol-3-carboxamida (isómero 2)	520,2	2,83	1
142		<i>N</i> -{1-Deuterio-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]-1-(1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6-undecadeuteriociclohexil)-etil}-2-metilpirazol-3-carboxamida	478,5	1,23	27

Ex.	Estructura	Producto	Masa por LCMS	TR (min) en LCMS	Número de método de LCMS
143		N-{1-Ciclononil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1H-indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}-2-metilpirazol-3-carboxamida	508,3	1,51	28

Datos de RMN ¹H seleccionados:

Ex.	Datos de RMN ¹ H
94	Isómero principal 1: δ _H (500 MHz, DMSO-d ₆) 10,39 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 8,46 (d, J 7,5 Hz, 1H), 7,45 (t, J 2,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J 6,1 Hz, 1H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,10 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J 2,1 Hz, 1H), 4,47 (dd, J 9,9, 7,5 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,03-3,98 (m, 2H), 3,80 (ddd, J 11,0, 6,8, 3,5 Hz, 2H), 2,32-2,24 (m, 1H), 2,15-1,99 (m, 1H), 1,99-1,92 (m, 2H), 1,77-1,69 (m, 2H), 1,66-1,55 (m, 3H), 1,47-1,35 (m, 1H), 0,87 (d, J 6,5 Hz, 3H). Isómero menor 2: δ _H (500 MHz, DMSO-d ₆) 10,39 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,52 (d, J 7,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J 2,1 Hz, 1H), 7,45 (d, J 6,0 Hz, 1H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 6,99 (d, J 2,1 Hz, 1H), 4,55 (dd, J 11,8, 7,1 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,99 (dd, J 7,3, 3,7 Hz, 2H), 3,80 (ddd, J 11,0, 6,8, 3,5 Hz, 2H), 2,84-2,73 (m, 1H), 2,42-2,37 (m, 1H), 2,15-1,99 (m, 1H), 1,96 (q, J 9,1 Hz, 1H), 1,77-1,69 (m, 3H), 1,66-1,60 (m, 2H), 1,47-1,35 (m, 1H), 1,05 (d, J 7,1 Hz, 3H).
95	Isómero principal 3: δ _H (500 MHz, DMSO-d ₆) 10,39 (d, J 2,4 Hz, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,52 (d, J 8,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J 2,1 Hz, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,35 (d, J 1,9 Hz, 1H), 7,10 (dd, J 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,04 (d, J 2,1 Hz, 1H), 4,65 (t, J 8,8 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,00 (ddd, J 10,9, 7,1, 3,7 Hz, 2H), 3,79 (ddd, J 10,5, 6,3, 3,4 Hz, 2H), 2,37-2,31 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H), 1,99-1,89 (m, 1H), 1,85-1,77 (m, 2H), 1,76-1,69 (m, 2H), 1,66-1,57 (m, 2H), 1,47-1,34 (m, 1H), 1,01 (d, J 6,6 Hz, 3H). Isómero menor 4: δ _H (500 MHz, DMSO-d ₆) 10,39 (d, J 2,4 Hz, 1H), 10,07 (s, 1H), (d, J 8,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J 2,1 Hz, 1H), 7,42 (d, J 6,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J 1,9 Hz, 1H), 7,13 (dd, J 8,2, 1,9 Hz, 1H), 6,98 (d, J 2,1 Hz, 1H), 4,72 (dd, J 11,0, 8,4 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,00 (ddd, J 10,9, 7,1, 3,7 Hz, 2H), 3,79 (ddd, J 10,5, 6,3, 3,4 Hz, 2H), 2,98-2,86 (m, 1H), 2,45-2,39 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,99-1,89 (m, 1H), 1,85-1,77 (m, 1H), 1,76-1,69 (m, 2H), 1,66-1,57 (m, 2H), 1,47-1,34 (m, 1H), 1,11 (d, J 7,2 Hz, 3H). 8,52
97	δ _H (500 MHz, DMSO-d ₆) 10,39 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,61 (d, J 7,7 Hz, 1H), 7,46 (d, J 2,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J 1,8 Hz, 1H), 7,11 (dd, J 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,04 (d, J 2,1 Hz, 1H), 4,31 (dd, J 9,8, 7,8 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,00 (ddd, J 11,0, 6,8, 3,6 Hz, 2H), 3,80 (ddd, J 11,0, 6,8, 3,6 Hz, 2H), 2,46-2,37 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 4H), 1,64-1,53 (m, 5H), 1,42 (dt, J 12,3, 9,8 Hz, 1H), 1,37-1,22 (m, 3H), 1,22-1,15 (m, 1H), 1,10-1,02 (m, 1H).
98	δ _H (500 MHz, DMSO-d ₆) 10,39 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,59 (d, J 7,7 Hz, 1H), 7,46 (d, J 2,1 Hz, 1H), 7,43 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,37 (d, J 1,9 Hz, 1H), 7,10 (dd, J 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,04 (d, J 2,1 Hz, 1H), 4,35 (dd, J 9,3, 7,9 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,00 (dt, J 11,0, 6,9, 3,7 Hz, 2H), 3,80 (ddd, J 11,0, 6,9, 3,7 Hz, 2H), 2,43-2,36 (m, 2H), 2,24-2,16 (m, 1H), 2,16-2,10 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 3H), 1,65-1,58 (m, 2H), 1,55-1,42 (m, 4H), 1,39-1,30 (m, 2H), 1,07 (td, J 12,0, 9,1 Hz, 1H), 0,88-0,81 (m, 1H).
99	δ _H (500 MHz, DMSO-d ₆) 10,39 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,61 (d, J 7,7 Hz, 1H), 7,46 (d, J 2,1 Hz, 1H), 7,43 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J 1,9 Hz, 1H), 7,11 (dd, J 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,04 (d, J 2,1 Hz, 1H), 4,31 (dd, J 9,9, 7,8 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,00 (ddd, J 11,0, 6,9, 3,6 Hz, 2H), 3,80 (ddd, J 11,0, 6,9, 3,6 Hz, 2H), 2,47-2,37 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 4H), 1,65-1,52 (m, 5H), 1,48-1,37 (m, 1H), 1,35-1,15 (m, 4H), 1,12-1,01 (m, 1H).
101	δ _H (500 MHz, DMSO-d ₆) 10,41 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,62 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J 2,1 Hz, 1H), 7,44 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,38 (d, J 1,8 Hz, 1H), 7,12 (dd, J 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J 2,1 Hz, 1H), 4,46 (t, J 8,6 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,02-3,98 (m, 2H), 3,80 (ddd, J 11,0, 6,9, 3,7 Hz, 2H), 2,07-1,94 (m, 3H), 1,91 (d, J 12,8 Hz, 1H), 1,86-1,77 (m, 1H), 1,77-1,69 (m, 3H), 1,69-1,58 (m, 3H), 1,49-1,39 (m, 1H), 1,36-1,27 (m, 1H).
102	δ _H (500 MHz, DMSO-d ₆) 10,42 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,85 (d, J 7,7 Hz, 1H), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,42 (d, J 1,9 Hz, 1H), 7,23 (t, J 7,5 Hz, 1H), 7,18-7,12 (m, 3H), 7,01 (d, J 2,1 Hz, 1H), 6,87 (d, J 7,3 Hz, 1H), 4,71 (dd, J 10,2, 7,7 Hz, 1H), 4,05-3,99 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,93 (ddd, J 10,0, 5,0, 2,3 Hz, 1H), 3,81 (ddd, J 10,6, 5,9, 3,2 Hz, 2H), 3,39-3,34 (m, 1H), 3,01 (dd, J 14,4, 2,0 Hz, 1H), 1,79-1,72 (m, 2H), 1,68-1,61 (m, 2H).
103	δ _H (500 MHz, DMSO-d ₆) 10,42 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 9,13 (d, J 7,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J 2,1 Hz, 1H), 7,45 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,42 (d, J 1,9 Hz, 1H), 7,22 (t, J 7,5 Hz, 1H), 7,18-7,12 (m, 4H), 7,09 (d, J 7,2 Hz, 1H), 4,65 (dd, J 10,9, 7,8 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,99 (d, J 3,7 Hz, 2H), 3,92 (ddd, J 10,9, 5,0, 2,4 Hz, 1H), 3,80 (ddd, J 11,1, 6,9, 3,7 Hz, 2H), 3,31-3,27 (m, 1H), 3,21 (dd, J 14,2, 2,2 Hz, 1H), 1,74 (ddd, J 12,9, 6,8, 3,7 Hz, 2H), 1,63 (ddd, J 13,1, 7,1, 3,6 Hz, 2H).

Ex.	Datos de RMN ¹ H
104	δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 10,42 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,84 (d, J 7,7 Hz, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,42 (d, J 1,9 Hz, 1H), 7,23 (t, J 7,5 Hz, 1H), 7,18-7,12 (m, 3H), 7,01 (d, J 2,1 Hz, 1H), 6,87 (d, J 7,2 Hz, 1H), 4,71 (dd, J 10,3, 7,7 Hz, 1H), 4,05-4,01 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,93 (ddd, J 10,4, 5,0, 2,4 Hz, 1H), 3,85-3,78 (m, 2H), 3,39-3,35 (m, 1H), 3,01 (dd, J 14,4, 2,0 Hz, 1H), 1,79-1,72 (m, 2H), 1,64 (ddd, J 13,8, 7,0, 3,4 Hz, 2H).
106	δ_H (500 MHz CD ₃ OD) 7,51-7,40 (m, 3H), 7,10 (dd, J 8,1, 1,9 Hz, 1H), 6,89 (dd, J 4,7, 2,1 Hz, 1H), 4,75 (t, J 5,8 Hz, 1H), 4,20-4,12 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,96-3,88 (m, 2H), 3,81-3,74 (m, 2H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,82-1,71 (m, 2H), 1,21 (s, 9H). 3 $\times$ NH no observado; aprox. 85:15 rotámeros.
108	δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 10,39 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 8,47 (d, J 7,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J 2,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,37 (d, J 1,8 Hz, 1H), 7,10 (dd, J 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,02 (d, J 2,1 Hz, 1H), 4,47 (dd, J 9,9, 7,5 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,01-3,97 (m, 2H), 3,80 (ddd, J 11,1, 6,9, 3,7 Hz, 2H), 2,41-2,34 (m, 1H), 2,28 (p, J 9,1 Hz, 1H), 1,97 (p, J 8,1 Hz, 2H), 1,77-1,71 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 3H), 1,41 (p, J 9,8, 9,3 Hz, 1H), 0,87 (d, J 6,5 Hz, 3H).
109	δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 10,39 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,53 (d, J 7,1 Hz, 1H), 7,46 (d, J 2,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,38 (d, J 1,9 Hz, 1H), 7,10 (dd, J 8,2, 1,8 Hz, 1H), 6,99 (d, J 2,1 Hz, 1H), 4,54 (dd, J 11,7, 7,1 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,01-3,98 (m, 2H), 3,84-3,75 (m, 2H), 2,84-2,73 (m, 1H), 2,14-1,95 (m, 2H), 1,79-1,68 (m, 3H), 1,65-1,58 (m, 2H), 1,44-1,34 (m, 1H), 1,29-1,16 (m, 1H), 1,05 (d, J 7,1 Hz, 3H).
110	δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 10,39 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,51 (d, J 8,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J 2,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,35 (d, J 1,9 Hz, 1H), 7,10 (dd, J 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,04 (d, J 2,1 Hz, 1H), 4,65 (t, J 8,7 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,02-3,97 (m, 2H), 3,79 (ddd, J 11,1, 7,0, 3,9 Hz, 2H), 2,36-2,30 (m, 1H), 2,21 (dt, J 15,6, 8,2 Hz, 1H), 1,93 (dd, J 10,1, 7,6 Hz, 2H), 1,82-1,79 (m, 1H), 1,75-1,70 (m, 2H), 1,65-1,59 (m, 2H), 1,42-1,37 (m, 1H), 1,01 (d, J 6,6 Hz, 3H).
111	δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 10,39 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,52 (d, J 8,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J 2,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J 1,9 Hz, 1H), 7,13 (dd, J 8,2, 1,9 Hz, 1H), 6,98 (d, J 2,1 Hz, 1H), 4,72 (dd, J 10,9, 8,4 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,00 (ddd, J 11,1, 7,2, 3,6 Hz, 2H), 3,79 (ddd, J 11,0, 7,0, 3,7 Hz, 2H), 2,97-2,88 (m, 1H), 2,46-2,39 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,97-1,91 (m, 1H), 1,84-1,78 (m, 1H), 1,75-1,70 (m, 2H), 1,64-1,57 (m, 2H), 1,45-1,40 (m, 1H), 1,11 (d, J 7,2 Hz, 3H).
114	δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 10,33 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,93 (d, J 8,7 Hz, 1H), 7,63 (dd, J 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J 2,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J 8,0 Hz, 2H), 7,29 (td, J 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,19 (td, J 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J 1,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J 2,1 Hz, 1H), 6,92 (dd, J 8,2, 1,9 Hz, 1H), 5,01 (dd, J 10,3, 8,8 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,98 (ddd, J 10,3, 6,8, 3,4 Hz, 2H), 3,97-3,92 (m, 1H), 3,77 (ddd, J 11,0, 7,0, 3,7 Hz, 2H), 1,69 (ddd, J 12,8, 6,6, 3,5 Hz, 2H), 1,58 (ddd, J 12,8, 6,6, 3,5 Hz, 2H), 1,24 (d, J 6,9 Hz, 3H).
115	δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 10,49 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,63 (d, J 8,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,42-7,38 (m, 3H), 7,35 (d, J 2,0 Hz, 1H), 7,30 (td, J 7,4, 0,9 Hz, 1H), 7,21 (td, J 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,17 (dd, J 8,1, 1,9 Hz, 1H), 6,72 (d, J 2,1 Hz, 1H), 5,12 (dd, J 10,4, 9,1 Hz, 1H), 4,01 (ddd, J 11,0, 7,2, 3,7 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,83-3,75 (m, 3H), 1,74 (ddd, J 13,2, 7,1, 3,7 Hz, 2H), 1,63 (ddd, J 13,2, 7,1, 3,7 Hz, 2H), 1,19 (d, J 7,0 Hz, 3H).
119	δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 10,40 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,60 (d, J 7,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J 2,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J 1,8 Hz, 1H), 7,30 (t, J 7,5 Hz, 2H), 7,24 (d, J 7,1 Hz, 2H), 7,19-7,16 (m, 1H), 7,10 (dd, J 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,04 (d, J 2,1 Hz, 1H), 4,55 (dd, J 9,4, 7,7 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,02-3,97 (m, 2H), 3,82-3,77 (m, 2H), 3,40-3,35 (m, 1H), 2,72 (h, J 17,6, 8,7 Hz, 1H), 2,55-2,52 (m, 1H), 2,35-2,28 (m, 1H), 2,17 (q, J 10,3 Hz, 1H), 1,89 (q, J 10,1 Hz, 1H), 1,73 (ddd, J 12,8, 6,8, 3,5 Hz, 2H), 1,65-1,59 (m, 2H).
120	δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 10,40 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 8,63-8,58 (m, 1H), 7,47 (d, J 2,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J 1,8 Hz, 1H), 7,34-7,26 (m, 4H), 7,20-7,16 (m, 1H), 7,14 (dd, J 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,04 (d, J 2,0 Hz, 1H), 4,76 (dd, J 10,5, 7,5 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,03-3,98 (m, 2H), 3,83-3,77 (m, 2H), 3,68-3,60 (m, 1H), 2,81-2,70 (m, 1H), 2,44-2,37 (m, 1H), 2,26 (t, J 7,5 Hz, 2H), 2,22-2,15 (m, 1H), 1,77-1,69 (m, 2H), 1,66-1,58 (m, 2H).
121	δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 10,40 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,60 (d, J 7,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J 2,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J 1,9 Hz, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,24 (d, J 7,1 Hz, 2H), 7,18 (t, J 7,2 Hz, 1H), 7,10 (dd, J 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,04 (d, J 2,1 Hz, 1H), 4,55 (dd, J 9,5, 7,7 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,02-3,97 (m, 2H), 3,82-3,77 (m, 2H), 3,40-3,35 (m, 1H), 2,77-2,68 (m, 1H), 2,49-2,48 (m, 1H), 2,35-2,28 (m, 1H), 2,17 (q, J 10,3 Hz, 1H), 1,89 (q, J 10,2 Hz, 1H), 1,76-1,70 (m, 2H), 1,65-1,59 (m, 2H).
122	δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 10,41 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 8,67 (d, J 7,1 Hz, 1H), 7,46 (d, J 2,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J 1,8 Hz, 1H), 7,33-7,26 (m, 4H), 7,18 (t, J 7,0 Hz, 1H), 7,14 (dd, J 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J 2,0 Hz, 1H), 4,76 (dd, J 10,5, 7,5 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,03-3,98 (m, 2H), 3,80 (ddd, J 10,6, 6,8, 3,3 Hz, 2H), 3,64 (p, J 8,0 Hz, 1H), 2,83-2,74 (m, 1H), 2,43-2,37 (m, 1H), 2,26 (t, J 7,5 Hz, 2H), 2,21-2,15 (m, 1H), 1,75-1,70 (m, 2H), 1,64-1,59 (m, 2H).
135	δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 10,39 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,48 (d, J 8,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J 2,1 Hz, 1H), 7,43 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J 1,8 Hz, 1H), 7,15 (dd, J 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,03 (d, J 2,1 Hz, 1H), 4,52 (dd, J 10,9, 8,7 Hz,

Ex.	Datos de RMN ¹ H
	1H), 4,04 (s, 3H), 4,01 (ddd, <i>J</i> 11,0, 6,7, 3,2 Hz, 2H), 3,79 (ddd, <i>J</i> 11,1, 7,0, 3,7 Hz, 2H), 2,21-2,11 (m, 3H), 1,90 (dt, <i>J</i> 14,0, 7,1 Hz, 1H), 1,81-1,76 (m, 1H), 1,73 (ddd, <i>J</i> 12,9, 6,9, 3,6 Hz, 2H), 1,66-1,63 (m, 3H), 1,63-1,57 (m, 2H), 1,57-1,52 (m, 1H), 1,46 (d, <i>J</i> 10,8 Hz, 1H), 1,27-1,20 (m, 2H), 1,20-1,14 (m, 1H).
136	δ_H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 10,40 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,64 (d, <i>J</i> 8,4 Hz, 1H), 7,46 (d, <i>J</i> 2,1 Hz, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> 8,2 Hz, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> 1,9 Hz, 1H), 7,11 (dd, <i>J</i> 8,2, 1,9 Hz, 1H), 6,99 (d, <i>J</i> 2,1 Hz, 1H), 4,63 (dd, <i>J</i> 11,5, 8,5 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,02-3,98 (m, 2H), 3,79 (ddd, <i>J</i> 10,8, 6,4, 3,3 Hz, 2H), 1,98-1,90 (m, 1H), 1,75-1,71 (m, 2H), 1,68-1,57 (m, 5H), 1,52-1,47 (m, 1H), 1,09 (s, 3H), 1,05 (s, 3H).
137	δ_H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 10,38 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 8,48 (d, <i>J</i> 8,0 Hz, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> 2,1 Hz, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> 8,2 Hz, 1H), 7,38 (d, <i>J</i> 1,9 Hz, 1H), 7,13 (dd, <i>J</i> 8,2, 1,9 Hz, 1H), 6,99 (d, <i>J</i> 2,1 Hz, 1H), 4,55 (dd, <i>J</i> 11,1, 8,1 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,00 (ddd, <i>J</i> 11,0, 7,1, 3,5 Hz, 2H), 3,79 (ddd, <i>J</i> 11,2, 7,1, 3,7 Hz, 2H), 2,57 (q, <i>J</i> 10,1, 9,7 Hz, 1H), 1,96-1,88 (m, 1H), 1,76-1,70 (m, 2H), 1,69-1,58 (m, 4H), 1,56-1,47 (m, 1H), 1,17 (s, 3H), 0,97 (s, 3H).
139	δ_H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 10,40 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,72 (d, <i>J</i> 8,3 Hz, 1H), 7,45-7,42 (m, 2H), 7,40 (d, <i>J</i> 1,9 Hz, 1H), 7,25 (d, <i>J</i> 7,6 Hz, 1H), 7,17 (d, <i>J</i> 8,2 Hz, 1H), 7,15-7,10 (m, 2H), 6,89 (d, <i>J</i> 2,1 Hz, 1H), 4,95 (t, <i>J</i> 8,6 Hz, 1H), 4,09 (ddd, <i>J</i> 8,2, 5,3, 2,4 Hz, 1H), 4,00 (dt, <i>J</i> 6,6, 4,1 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,80 (ddd, <i>J</i> 11,0, 6,9, 3,9 Hz, 2H), 3,31-3,28 (m, 1H), 3,07 (dd, <i>J</i> 14,4, 2,1 Hz, 1H), 1,77-1,71 (m, 2H), 1,66-1,59 (m, 2H).
141	δ_H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 10,42 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,06 (d, <i>J</i> 8,5 Hz, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> 2,1 Hz, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> 8,1 Hz, 1H), 7,38 (d, <i>J</i> 1,9 Hz, 1H), 7,26 (t, <i>J</i> 6,8, 6,4 Hz, 1H), 7,17 (d, <i>J</i> 8,1 Hz, 1H), 7,15-7,11 (m, 2H), 7,08 (d, <i>J</i> 2,1 Hz, 1H), 4,85 (dd, <i>J</i> 10,7, 8,5 Hz, 1H), 4,11 (ddd, <i>J</i> 10,6, 5,3, 2,5 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,03-3,97 (m, 2H), 3,80 (ddd, <i>J</i> 11,0, 6,9, 3,7 Hz, 2H), 3,31-3,27 (m, 1H), 3,12 (dd, <i>J</i> 14,5, 2,3 Hz, 1H), 1,73 (ddd, <i>J</i> 12,9, 6,8, 3,5 Hz, 2H), 1,63 (ddd, <i>J</i> 13,3, 7,0, 3,7 Hz, 2H).

Ejemplos 144 y 145

Los *compuestos del título* se prepararon por una secuencia de tres etapas:

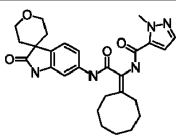
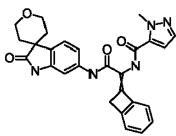
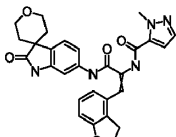
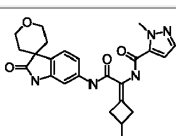
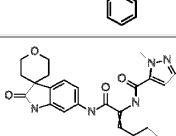
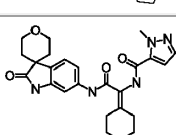
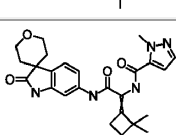
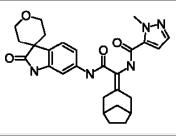
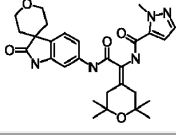
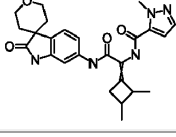
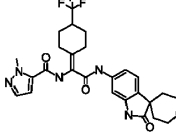
- Etapa 1: reacción del *intermedio 37* con el aldehído o cetona comercialmente disponible de acuerdo con el *procedimiento F*.
- Etapa 2: reacción del material así obtenido de acuerdo con el *procedimiento H*.
- Etapa 3: reacción del material así obtenido con el *intermedio 123* de acuerdo con el *procedimiento I*.

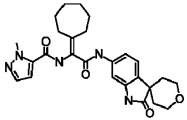
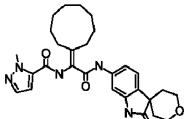
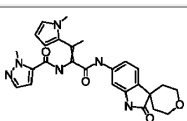
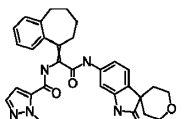
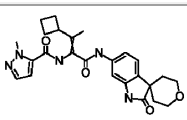
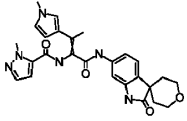
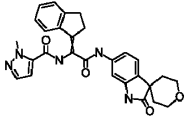
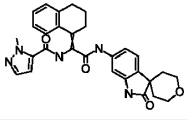
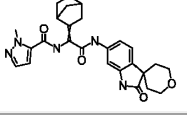
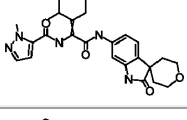
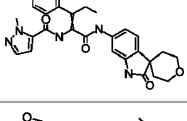
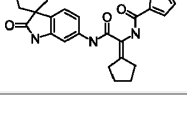
Ex.	Estructura	Producto	Masa por LCMS	TR (min) en LCMS	Número de método de LCMS
144		<i>N</i> -{1-(4,4-Difluorociclohexil)-2-[(5-fluoro-2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]-2-oxoetil}-2-metilpirazol-3-carboxamida	520,5	1,20	27
145		<i>N</i> -{2-[(5-Fluoro-2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]-2-oxo-1-(espiro[3,3]heptán-2-il)-etil}-2-metilpirazol-3-carboxamida	496,5	1,37	27

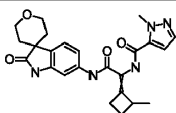
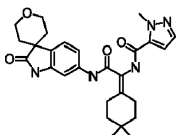
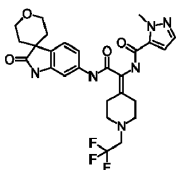
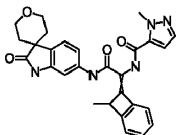
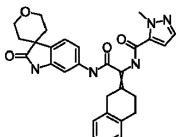
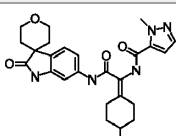
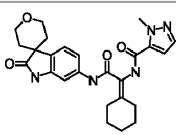
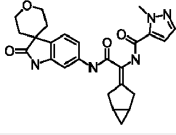
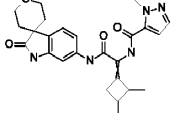
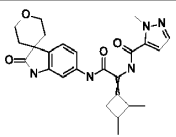
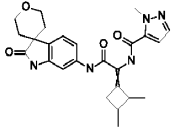
Ejemplos 146 a 183

10 Los *compuestos del título* fueron preparados por una secuencia de dos etapas:

- Etapa 1: reacción de *intermedio 37* con el aldehído o cetona comercialmente disponible de acuerdo con el *procedimiento F*.
- Etapa 2: reacción del material así obtenido con *intermedio 2* de acuerdo con el *procedimiento G*.

Ex.	Estructura	Producto	Masa por LCMS	TR (min) en LCMS	Número de método de LCMS
146		<i>N</i> -{1-(8-Ciclooctiliden-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil)-2-metilpirazol-3-carboxamida	492,5	1,34	27
147		<i>N</i> -{1-(7-Biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trieniliden)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil)-2-metilpirazol-3-carboxamida	484	1,1	27
148		<i>N</i> -{1-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-4-il)-3-oxo-3-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]prop-1-en-2-il)-2-metilpirazol-3-carboxamida	514,4	1,14	27
149		2-Metil- <i>N</i> -[2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]-1-(3-fenilciclobutiliden)etil]pirazol-3-carboxamida	512,5	1,3	27
150		<i>N</i> -{1-(Ciclopentil-3-oxo-3-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]prop-1-en-2-il)-2-metilpirazol-3-carboxamida	464,5	1,2	27
151		2-Metil- <i>N</i> -[1-(4-metilciclohexiliden)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil]pirazol-3-carboxamida	478,0	1,26	28
152		<i>N</i> -{1-(2,2-Dimetilciclobutiliden)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil)-2-metilpirazol-3-carboxamida	464,5	1,16	27
153		<i>N</i> -{1-(Biciclo[3.2.1]octán-3-iliden)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)-amino]etil)-2-metilpirazol-3-carboxamida	490,5	1,27	27
154		2-Metil- <i>N</i> -[2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]-1-(2,2,6,6-tetrametiloxan-4-iliden)etil]-pirazol-3-carboxamida	522,5	1,15	27
155		<i>N</i> -{1-(2,3-Dimetilciclobutiliden)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil)-2-metilpirazol-3-carboxamida	464,4	1,17	27
156		2-Metil- <i>N</i> -[2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]-1-[4-(trifluorometil)ciclohexiliden]etil]-pirazol-3-carboxamida	532,4	1,25	27

Ex.	Estructura	Producto	Masa por LCMS	TR (min) en LCMS	Número de método de LCMS
157		<i>N</i> -{1-Cicloheptiliden-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}-2-metilpirazol-3-carboxamida	478,5	1,24	27
158		<i>N</i> -{1-Ciclononiliden-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}-2-metilpirazol-3-carboxamida	506,5	1,41	27
159		2-Metil- <i>N</i> -{3-(1-metilpirrol-2-il)-1-oxo-1-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]-but-2-en-2-il}pirazol-3-carboxamida	489,4	1,09	27
160		2-Metil- <i>N</i> -{2-oxo-2-[(2-oxo-espiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]-1-(6,7,8,9-tetrahidrobenzo[7]anulén-5-iliden)-etil}pirazol-3-carboxamida	526,2	1,20	28
161		<i>N</i> -{3-Ciclobutil-1-oxo-1-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]but-2-en-2-il}-2-metilpirazol-3-carboxamida	464,2	1,17	28
162		2-Metil- <i>N</i> -{3-(1-metilpirrol-3-il)-1-oxo-1-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]-but-2-en-2-il}pirazol-3-carboxamida	489,5	1,04	27
163		<i>N</i> -{1-(2,3-Dihidroindén-1-iliden)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)-amino]etil}-2-metilpirazol-3-carboxamida	498	2,62	1
164		<i>N</i> -{1-(3,4-Dihidro-2 <i>H</i> -naftalén-1-iliden)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}-2-metilpirazol-3-carboxamida	512,2	1,27	28
165		2-Metil- <i>N</i> -{2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]-1-[<i>rac</i> -(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-biciclo[2.2.1]heptán-2-iliden]-etil}pirazol-3-carboxamida	476,2	1,20	28
166		2-Metil- <i>N</i> -{1-(2-metilciclohexiliden)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}pirazol-3-carboxamida	478,5	1,24	27
167		2-Metil- <i>N</i> -{1-oxo-1-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]-3-fenilpent-2-en-2-il}pirazol-3-carboxamida	500,2	1,29	28
168		<i>N</i> -{1-Ciclopentiliden-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}-2-metilpirazol-3-carboxamida	450	2,34	1

Ex.	Estructura	Producto	Masa por LCMS	TR (min) en LCMS	Número de método de LCMS
169		2-Metil- <i>N</i> -{1-(2-metilciclobutiliden)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}pirazol-3-carboxamida	450,4	1,07	27
170		<i>N</i> -{1-(4,4-Dimetilciclohexiliden)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}-2-metilpirazol-3-carboxamida	492,5	1,32	27
171		2-Metil- <i>N</i> -[2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]-1-[1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-iliden]-etil]pirazol-3-carboxamida	547,4	1,12	27
172		2-Metil- <i>N</i> -{1-(8-metil-7-biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trieniliden)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}pirazol-3-carboxamida	498,5	1,25	27
173		<i>N</i> -{1-(3,4-Dihidro-1 <i>H</i> -naftalén-2-iliden)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}-2-metilpirazol-3-carboxamida	512,5	1,24	27
174		2-Metil- <i>N</i> -{1-(4-metilciclohexiliden)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}pirazol-3-carboxamida	478,5	1,25	27
175		<i>N</i> -{1-Ciclohexiliden-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}-2-metilpirazol-3-carboxamida	464,5	1,14	27
176		<i>N</i> -{1-(Biciclo[3.1.0]hexan-3-iliden)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)-amino]etil}-2-metilpirazol-3-carboxamida	462,4	1,11	27
177		<i>N</i> -{1-(2,3-Dimetilciclobutiliden)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]etil}-2-metilpirazol-3-carboxamida (isómero 1)	464,5	1,18	27
178		<i>N</i> -{1-(2,3-Dimetilciclobutiliden)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]etil}-2-metilpirazol-3-carboxamida (isómero 2)	464,4	1,21	27
179		<i>N</i> -{1-(2,3-Dimetilciclobutiliden)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]etil}-2-metilpirazol-3-carboxamida (isómero 3)	464,5	1,21	27

Ex.	Estructura	Producto	Masa por LCMS	TR (min) en LCMS	Número de método de LCMS
180		N-{1-(2,3-Dimetilciclobutiliden)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[indolina-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]etil}-2-metilpirazol-3-carboxamida (isómero 4)	464,5	1,21	27
181		N-{(1Z)-1-(7-Cloro-2,3-dihidroindén-1-iliden)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1H-indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}-2-metilpirazol-3-carboxamida	532,4	1,24	27
182		N-{1-(2,2,3,3,4,4,5,5,6,6-Decadeuteriociclohexiliden)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1H-indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}-2-metilpirazol-3-carboxamida	474	2,55	1
183		N-{3-(2-Clorofenil)-1-oxo-1-[(2-oxospiro[1H-indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]but-2-en-2-il}-2-metilpirazol-3-carboxamida	520,2	1,16	27

Datos de ¹H RMN seleccionados:

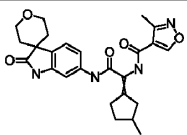
Ex.	Datos de RMN ¹ H
163	δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 10,40 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 7,70 (d, J 7,9 Hz, 1H), 7,56 (d, J 2,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J 1,7 Hz, 1H), 7,44 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J 7,4 Hz, 1H), 7,32 (t, J 7,7 Hz, 1H), 7,24 (t, J 7,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J 1,9 Hz, 1H), 7,20 (d, J 1,9 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,04-3,99 (m, 2H), 3,81 (ddd, J 10,9, 6,9, 3,6 Hz, 2H), 3,10 (dd, J 7,9, 5,0 Hz, 2H), 2,98 (dd, J 7,7, 4,8 Hz, 2H), 1,75 (ddd, J 12,8, 6,9, 3,5 Hz, 2H), 1,63 (ddd, J 13,2, 7,0, 3,7 Hz, 2H).
168	δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 10,38 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 7,50 (d, J 2,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J 1,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,17 (dd, J 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J 2,1 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,03-3,99 (m, 2H), 3,81 (ddd, J 11,1, 7,1, 3,7 Hz, 2H), 2,68 (t, J 6,7 Hz, 2H), 2,43 (t, J 6,9 Hz, 2H), 1,75-1,59 (m, 8H).
182	δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 10,37 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 7,49 (d, J 2,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J 1,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,16 (dd, J 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,07 (d, J 2,0 Hz, 1H), 4,03-3,97 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,80 (ddd, J 11,1, 7,1, 3,7 Hz, 2H), 1,73 (ddd, J 13,0, 6,9, 3,6 Hz, 2H), 1,61 (ddd, J 13,1, 7,0, 3,6 Hz, 2H).

Ejemplos 184 y 185

5 Los compuestos del título se prepararon por una secuencia de dos etapas:

- Etapa 1: reacción del *intermedio 55* con el aldehído o cetona comercialmente disponible de acuerdo con el *procedimiento F*.
- Etapa 2: reacción del material así obtenido con el *intermedio 2* de acuerdo con el *procedimiento G*.

Ex.	Estructura	Producto	Masa por LCMS	TR (min) en LCMS	Número de método de LCMS
184		N-{1-(5-Metoxi-7-biciclo-[4.2.0]octa-1,3,5-trieniliden)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1H-indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}-3-metilisoxazol-4-carboxamida	515,4	1,18	27

Ex.	Estructura	Producto	Masa por LCMS	TR (min) en LCMS	Número de método de LCMS
185		3-Metil-N-{1-(3-metilciclopentiliden)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1H-indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}isoxazol-4-carboxamida	465,0	2,65	1

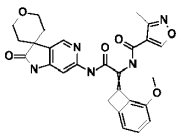
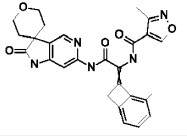
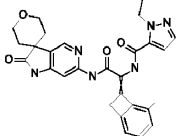
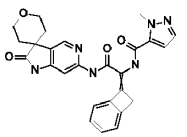
Datos de ¹H RMN seleccionados:

Ex.	Datos de ¹ H RMN
185	δ_H (500 MHz, DMSO-d ₆) 10,38 (s, 1H), 9,70 (d, <i>J</i> 6,6 Hz, 1H), 9,38 (d, <i>J</i> 2,1 Hz, 1H), 9,37 (s, 1H), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> 8,6 Hz, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 4,01 (ddd, <i>J</i> 10,8, 7,0, 3,6 Hz, 2H), 3,80 (ddd, <i>J</i> 10,8, 6,9, 3,5 Hz, 2H), 2,84 (dd, <i>J</i> 17,3, 6,9 Hz, 0,5 H), 2,76 (dd, <i>J</i> 18,3, 5,0 Hz, 0,5H), 2,68-2,61 (m, 0,5H), 2,60-2,54 (m, 0,5H), 2,51-2,44 (m, 1H), 2,42 (t, <i>J</i> 8,7 Hz, 0,5H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (dd, <i>J</i> 17,4, 9,0 Hz, 0,5H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,89-1,80 (m, 1H), 1,79-1,71 (m, 2H), 1,65-1,58 (m, 2H), 1,31-1,19 (m, 1H), 1,07-0,95 (m, 3H).

Ejemplos 186 a 189

5 Los compuestos del título se prepararon por una secuencia de tres etapas:

- Etapa 1: reacción del *intermedio 55* o del *intermedio 60*, según corresponda, con el aldehído o la cetona disponible comercialmente de acuerdo con el *procedimiento F*.
- Etapa 2: reacción del material así obtenido con el *intermedio 57* de acuerdo con el *procedimiento G*.
- Etapa 3: reacción del material así obtenido de acuerdo con el *procedimiento C*.

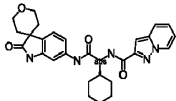
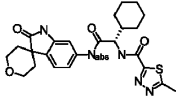
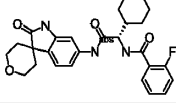
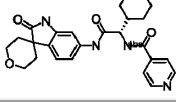
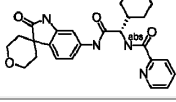
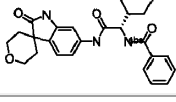
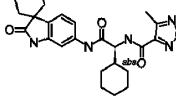
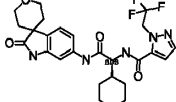
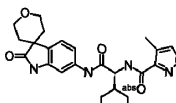
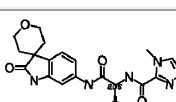
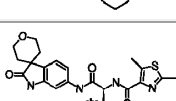
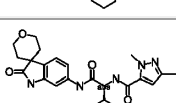
Ex.	Estructura	Producto	Masa por LCMS	TR (min) en LCMS	Número de método de LCMS
186		N-{1-(5-Metoxi-7-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieniliden)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1H-pirrol-3,2-c]piridin-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}-3-metilisoxazol-4-carboxamida (isómero 1)	516,4	1,15	27
187		N-{1-(5-Cloro-7-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieniliden)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1H-pirrol-3,2-c]piridin-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}-3-metilisoxazol-4-carboxamida (isómero 1)	520,3	1,19	27
188		N-{1-(5-Cloro-7-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieniliden)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1H-pirrol-3,2-c]piridin-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}-2-etilpirazol-3-carboxamida (isómero 1)	533,4	1,23	27
189		N-{1-(7-Biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieniliden)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1H-pirrol-3,2-c]piridin-3,4'-oxan]-6-il)-amino]etil}-2-metilpirazol-3-carboxamida (isómero 1)	485,4	1,11	27

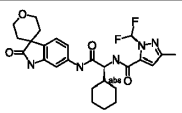
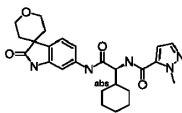
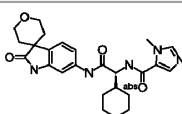
10

Ejemplos 190 a 204

Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con el *procedimiento A* a partir del *intermedio 78* y el ácido

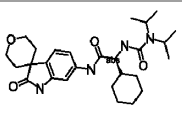
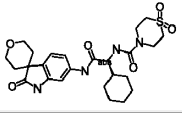
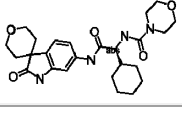
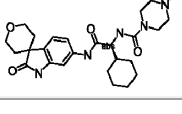
carboxílico apropiado.

Ex.	Estructura	Producto	Masa por LCMS	TR (min) en LCMS	Número de método de LCMS
190		<i>N</i> -{[(1 <i>S</i>)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil]-pirazolo[1,5- <i>a</i>]piridina-2-carboxamida	502,4	1,39	27
191		<i>N</i> -{[(1 <i>S</i>)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil]-5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida	484,4	1,25	27
192		<i>N</i> -{[(1 <i>S</i>)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil]-2-fluorobenzamida	480,4	1,42	27
193		<i>N</i> -{[(1 <i>S</i>)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil]-piridina-4-carboxamida	463,4	1,16	27
194		<i>N</i> -{[(1 <i>S</i>)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil]-piridin-2-carboxamida	463,4	1,37	27
195		<i>N</i> -{[(1 <i>S</i>)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil]-benzamida	462,4	1,37	27
196		<i>N</i> -{[(1 <i>S</i>)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida	468,4	1,4	27
197		<i>N</i> -{[(1 <i>S</i>)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}-2-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-3-carboxamida	534,4	1,39	27
198		<i>N</i> -{[(1 <i>S</i>)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}-4-metilisoxazol-3-carboxamida	467,4	1,26	27
199		<i>N</i> -{[(1 <i>S</i>)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}-4-metil-1,2,4-triazol-3-carboxamida	467,5	1,09	27
200		<i>N</i> -{[(1 <i>S</i>)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}-2,5-dimetiltiazol-4-carboxamida	497,4	1,27	27
201		<i>N</i> -{[(1 <i>S</i>)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}-2,5-dimetilpirazol-3-carboxamida	480,4	1,27	27

Ex.	Estructura	Producto	Masa por LCMS	TR (min) en LCMS	Número de método de LCMS
202		<i>N</i> -{[(1 <i>S</i>)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil]-2-(difluorometil)-5-metilpirazol-3-carboxamida	516,4	1,38	27
203		<i>N</i> -{[(1 <i>S</i>)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil]-2-metilpirazol-3-carboxamida	466,5	1,23	27
204		<i>N</i> -{[(1 <i>S</i>)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil]-3-metilimidazol-4-carboxamida	466,4	1,11	27

Ejemplos 205 a 208

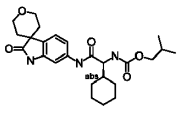
Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con el procedimiento D a partir del intermedio 78 y el cloruro de carbamoilo apropiado.

Ex.	Estructura	Producto	Masa por LCMS	TR (min) en LCMS	Número de método de LCMS
205		(2 <i>S</i>)-2-Ciclohexil-2-[di(propán-2-il)carbamoilamino]- <i>N</i> -(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)acetamida	485,6	1,54	27
206		<i>N</i> -{[(1 <i>S</i>)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}-1,1-dioxo-1,4-tiazinano-4-carboxamida	519,4	1,1	27
207		<i>N</i> -{[(1 <i>S</i>)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}-morfolina-4-carboxamida	471,4	1,14	27
208		<i>N</i> -{[(1 <i>S</i>)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}-4-metilpiperazina-1-carboxamida	484,5	1,12	27

5

Ejemplos 209 a 232

Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con el procedimiento E a partir del intermedio 78 y el cloroformiato apropiado.

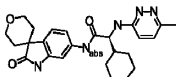
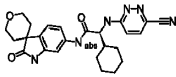
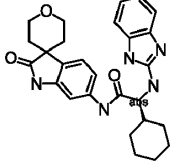
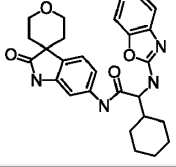
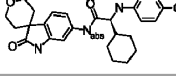
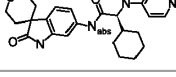
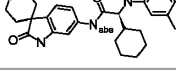
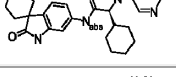
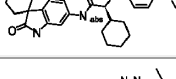
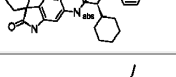
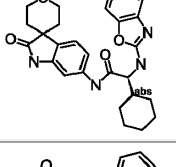
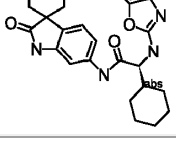
Ex.	Estructura	Producto	Masa por LCMS	TR (min) en LCMS	Número de método de LCMS
209		<i>N</i> -{[(1 <i>S</i>)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}carbamoato de 2-metilpropilo	458,5	1,48	27

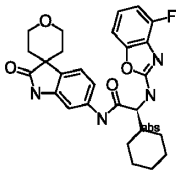
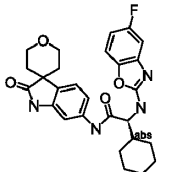
Ex.	Estructura	Producto	Masa por LCMS	TR (min) en LCMS	Número de método de LCMS
210		<i>N</i> -{((1 <i>S</i>)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]-etil}carbamato de propán-2-ilo	444,5	1,39	27
211		<i>N</i> -{((1 <i>S</i>)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}carbamato de 2-metoxietilo	460,5	1,23	27
212		<i>N</i> -{((1 <i>S</i>)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}carbamato de 2,2-dimetilpropilo	472,5	1,56	27
213		<i>N</i> -{((1 <i>S</i>)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]-etil}carbamato de oxan-4-ilo	486,5	1,26	27
214		<i>N</i> -{((1 <i>S</i>)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}-carbamato de metilo	416,4	1,23	27
215		<i>N</i> -{((1 <i>S</i>)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]-etil}carbamato de ciclopentilo	470,5	1,49	27
216		<i>N</i> -{((1 <i>S</i>)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}carbamato de 2,2,2-trifluoroetilo	484,5	1,43	27
217		<i>N</i> -{((1 <i>S</i>)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]-etil}carbamato de ciclohexilo	484,5	1,58	27
218		<i>N</i> -{((1 <i>S</i>)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]-etil}carbamato de oxolán-3-ilo	472,5	1,21	27
219		3-(((1 <i>S</i>)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]-etil}carbamoiloxi)azetidina-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	557,5	1,49	27
220		<i>N</i> -{((1 <i>S</i>)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}carbamato de oxan-4-ilmetilo	500,5	1,3	27

Ex.	Estructura	Producto	Masa por LCMS	TR (min) en LCMS	Número de método de LCMS
221		<i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]-etil}carbamato de azetidín-3-ilo	457,4,	1,11	27
222		<i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}carbamato de ciclopropilmetilo	456,5	1,42	27
223		<i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}carbamato de ciclohexilmetilo	498,5	1,68	27
224		<i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}carbamato de isoxazol-5-ilmetilo	483,5	1,29	27
225		<i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}-carbamato de (1-metilimidazol-4-il)metilo	496,5	1,17	27
226		<i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}-carbamato de (2-metilpirazol-3-il)metilo	496,5	1,25	27
227		<i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}carbamato de pirazín-2-ilmetilo	494,5	1,2	27
228		<i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]-etil}carbamato de oxetán-3-ilo	458,5	1,15	27
229		<i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}carbamato de (3-metiloxetán-3-ilo)	472,5	1,24	27
230		<i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}carbamato de oxazol-2-ilmetilo	483,5	1,19	27
231		<i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]-etil}carbamato de <i>tert</i> -butilo	458,5	1,46	27
232		<i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]-etil}carbamato de ciclobutilo	456,2	2,15	28

Ejemplos 233 a 246

Los compuestos del título se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento B a partir del intermedio 78 y el heterociclo de halógeno apropiado.

Ex.	Estructura	Producto	Masa por LCMS	TR (min) en LCMS	Número de método de LCMS
233		(2S)-2-Ciclohexil-2-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]-N-(2-oxospiro[1H-indol-3,4'-oxan]-6-il)acetamida	450,4	1,20	27
234		(2S)-2-[(6-Cianopiridazin-3-il)amino]-2-ciclohexil-N-(2-oxospiro[1H-indol-3,4'-oxan]-6-il)acetamida	461,5	1,29	27
235		(2S)-2-(1H-Bencimidazol-2-ilamino)-2-ciclohexil-N-(2-oxospiro[1H-indol-3,4'-oxan]-6-il)acetamida	474,5	1,31	27
236		2-(1,3-Benzoxazol-2-ilamino)-2-ciclohexil-N-(2-oxospiro[1H-indol-3,4'-oxan]-6-il)-acetamida	475,5	1,46	27
237		(2S)-2-[(6-Cloropiridazin-3-il)amino]-2-ciclohexil-N-(2-oxospiro[1H-indol-3,4'-oxan]-6-il)acetamida	470,4	1,34	27
238		(2S)-2-Ciclohexil-N-(2-oxospiro[1H-indol-3,4'-oxan]-6-il)-2-(pirimidín-4-ilamino)-acetamida	436,4	1,17	27
239		(2S)-2-Ciclohexil-2-[(5-metilpiridazin-3-il)amino]-N-(2-oxospiro[1H-indol-3,4'-oxan]-6-il)acetamida	450,5	1,25	27
240		(2S)-2-Ciclohexil-2-[(5-metilpirazín-2-il)amino]-N-(2-oxospiro[1H-indol-3,4'-oxan]-6-il)acetamida	450,5	1,30	27
241		(2S)-2-Ciclohexil-2-[[6-(dimetilamino)piridazin-3-il]amino]-N-(2-oxospiro[1H-indol-3,4'-oxan]-6-il)-acetamida	479,1	1,24	27
242		(2S)-2-Ciclohexil-N-(2-oxospiro[1H-indol-3,4'-oxan]-6-il)-2-[[6-(propán-2-iloxi)-piridazin-3-il]amino]acetamida	494,0	2,06	6
243		(2S)-2-Ciclohexil-2-[(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)-amino]-N-(2-oxospiro[1H-indol-3,4'-oxan]-6-il)-acetamida	489,4	1,52	27
244		(2S)-2-Ciclohexil-2-[(7-metil-1,3-benzoxazol-2-il)-amino]-N-(2-oxospiro[1H-indol-3,4'-oxan]-6-il)-acetamida	489,5	1,52	27

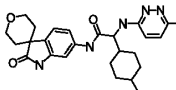
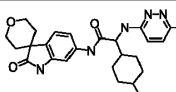
Ex.	Estructura	Producto	Masa por LCMS	TR (min) en LCMS	Número de método de LCMS
245		(2S)-2-Ciclohexil-2-[(5-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-N-(2-oxospiro[1H-indol-3,4'-oxan]-6-il)acetamida	493,4	1,47	27
246		(2S)-2-Ciclohexil-2-[(5-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-N-(2-oxospiro[1H-indol-3,4'-oxan]-6-il)acetamida	493,4	1,46	27

Datos de ¹H RMN seleccionados:

Ex.	Datos de ¹ H RMN
242	δ_H (400 MHz, DMSO-d ₆) 10,38 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,16-7,01 (m, 2H), 6,82 (d, J 9,4 Hz, 1H), 6,61 (d, J 8,4 Hz, 1H), 5,21-5,07 (m, 1H), 4,43 (t, J 7,8 Hz, 1H), 4,01 (ddd, J 11,1, 7,1, 3,7 Hz, 2H), 3,80 (ddd, J 11,2, 7,0, 3,8 Hz, 2H), 1,93-1,81 (m, 1H), 1,79-1,55 (m, 9H), 1,39-1,08 (m, 11H).

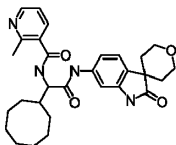
Ejemplos 247 y 248

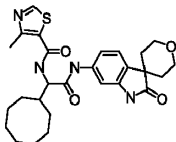
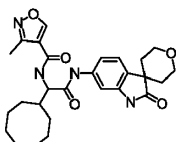
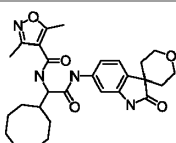
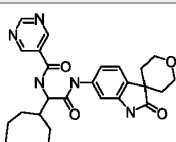
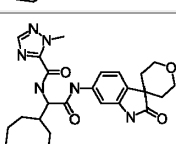
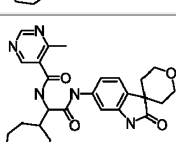
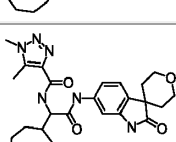
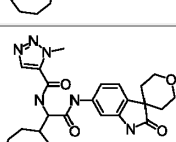
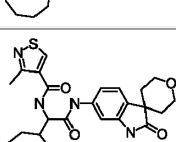
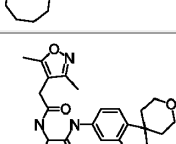
- 5 Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con el procedimiento B a partir del intermedio 105 y el heterociclo de halógeno apropiado.

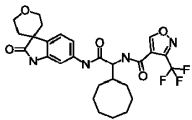
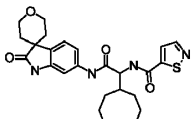
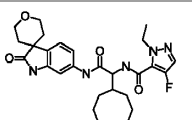
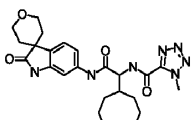
Ex.	Estructura	Producto	Masa por LCMS	TR (min) en LCMS	Número de método de LCMS
247		2-(4-Metilciclohexil)-2-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]-N-(2-oxospiro[1H-indol-3,4'-oxan]-6-il)acetamida	464,5	1,32	27
248		2-(4-Metilciclohexil)-N-(2-oxospiro[1H-indol-3,4'-oxan]-6-il)-2-[[6-(trifluorometil)-piridazin-3-il]amino]acetamida	518,5	1,55	27

Ejemplos 249 a 263

- 10 Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con el procedimiento A a partir del intermedio 35 y el ácido carboxílico apropiado.

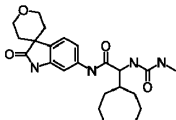
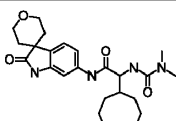
Ex.	Estructura	Producto	Masa por LCMS	TR (min) en LCMS	Número de método de LCMS
249		N-{1-Ciclooctil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1H-indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}-2-metilpiridina-3-carboxamida	505,2	1,26	27

Ex.	Estructura	Producto	Masa por LCMS	TR (min) en LCMS	Número de método de LCMS
250		<i>N</i> -{1-Ciclooctil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}-4-metiltiazol-5-carboxamida	511,1	1,33	27
251		<i>N</i> -{1-Ciclooctil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}-3-metilisoxazol-4-carboxamida	495,3	1,36	27
252		<i>N</i> -{1-Ciclooctil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}-3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamida	509,2	1,39	27
253		<i>N</i> -{1-Ciclooctil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}pirimidina-5-carboxamida	492,5	1,29	27
254		<i>N</i> -{1-Ciclooctil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}-2-metil-1,2,4-triazol-3-carboxamida	495,2	1,38	27
255		<i>N</i> -{1-Ciclooctil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}-4-metilpirimidina-5-carboxamida	506,0	1,24	27
256		<i>N</i> -{1-Ciclooctil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}-1,5-dimetil-1,2,3-triazol-4-carboxamida	509,2	1,32	27
257		<i>N</i> -{1-Ciclooctil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}-3-metil-1,2,3-triazol-4-carboxamida	495,5	1,34	27
258		<i>N</i> -{1-Ciclooctil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}-3-metilisotiazol-4-carboxamida	511,0	1,4	27
259		2-Ciclooctil-2-[[2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)acetil]-amino]- <i>N</i> -(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)-acetamida	523,5	1,39	27

Ex.	Estructura	Producto	Masa por LCMS	TR (min) en LCMS	Número de método de LCMS
260		<i>N</i> -{1-Ciclooctil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}-3-(trifluorometil)isoxazol-4-carboxamida	549,5	1,59	27
261		<i>N</i> -{1-Ciclooctil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}isotiazol-5-carboxamida	497,5	1,45	27
262		<i>N</i> -{1-Ciclooctil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}-2-etil-4-fluoropirazol-3-carboxamida	526,5	1,59	27
263		<i>N</i> -{1-Ciclooctil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}-1-metiltetrazol-5-carboxamida	496,5	1,43	27

Ejemplos 264 y 265

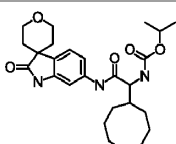
Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con el procedimiento D a partir del intermedio 35 y el cloruro de carbamoilo apropiado.

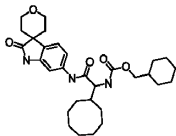
Ex.	Estructura	Producto	Masa por LCMS	TR (min) en LCMS	Número de método de LCMS
264		2-Ciclooctil-2-(metilcarbamoilamino)- <i>N</i> -(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)acetamida	443,3	1,19	27
265		2-Ciclooctil-2-(dimetilcarbamoilamino)- <i>N</i> -(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)acetamida	457,3	1,29	27

5

Ejemplos 266 y 267

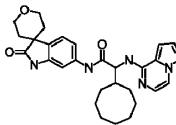
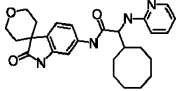
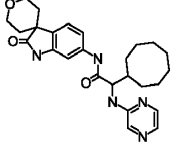
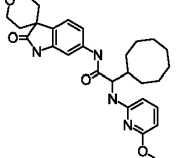
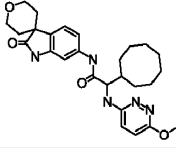
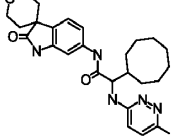
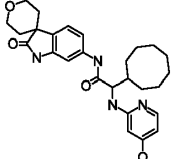
Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con el procedimiento E a partir del intermedio 35 y el cloroformiato apropiado.

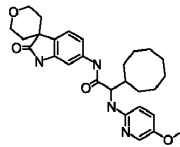
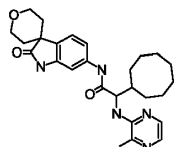
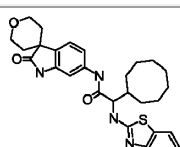
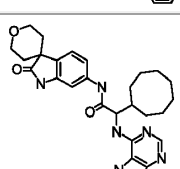
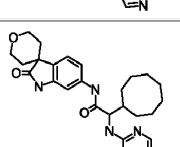
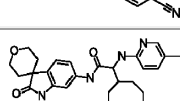
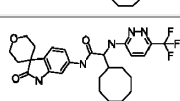
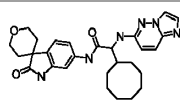
Ex.	Estructura	Producto	Masa por LCMS	TR (min) en LCMS	Número de método de LCMS
266		<i>N</i> -{1-Ciclooctil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}-carbamato de propán-2-ilo	472,5	1,54	27

Ex.	Estructura	Producto	Masa por LCMS	TR (min) en LCMS	Número de método de LCMS
267		<i>N</i> -(1-Ciclooctil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]-etil)carbamato de ciclohexilmetilo	526,6	1,82	27

Ejemplos 268 a 282

Los *compuestos del título* se prepararon de acuerdo con el *procedimiento B* a partir del *intermedio 35* y el heterociclo de halógeno apropiado.

Ex.	Estructura	Producto	Masa por LCMS	TR (min) en LCMS	Número de método de LCMS
268		2-Ciclooctil- <i>N</i> -(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)-2-(pirazol[1,5- <i>a</i>]pirazín-4-il-amino)acetamida	503,1	1,4	27
269		2-Ciclooctil- <i>N</i> -(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)-2-(piridin-2-il-amino)acetamida	463,4	1,53	27
270		2-Ciclooctil- <i>N</i> -(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)-2-(pirazín-2-il-amino)acetamida	464,5	1,4	27
271		2-Ciclooctil-2-[(6-metoxipiridin-2-il)amino]- <i>N</i> -(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)acetamida	493,5	1,65	27
272		2-Ciclooctil-2-[(6-metoxipiridazin-3-il)amino]- <i>N</i> -(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)acetamida	494,5	1,44	27
273		2-Ciclooctil-2-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]- <i>N</i> -(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)acetamida	476,0	1,70	21
274		2-Ciclooctil-2-[(4-metoxipiridin-2-il)amino]- <i>N</i> -(2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)acetamida	493,5	1,55	27

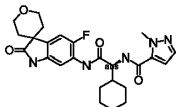
Ex.	Estructura	Producto	Masa por LCMS	TR (min) en LCMS	Número de método de LCMS
275		2-Ciclooctil-2-[(5-metoxipiridin-2-il)amino]-N-(2-oxospiro[1H-indol-3,4'-oxan]-6-il)acetamida	493,5	1,56	27
276		2-Ciclooctil-2-[(3-metilpirazín-2-il)amino]-N-(2-oxospiro[1H-indol-3,4'-oxan]-6-il)acetamida	478,5	1,49	27
277		2-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-2-ciclooctil-N-(2-oxospiro[1H-indol-3,4'-oxan]-6-il)-acetamida	519,5	1,67	27
278		2-Ciclooctil-N-(2-oxospiro[1H-indol-3,4'-oxan]-6-il)-2-(7H-purín-6-ilamino)acetamida	504,5	1,26	27
279		2-[(5-Cianopiridin-2-il)-amino]-2-ciclooctil-N-(2-oxospiro[1H-indol-3,4'-oxan]-6-il)acetamida	488,5	1,53	27
280		2-Ciclooctil-2-[(5-metilpiridin-2-il)amino]-N-(2-oxospiro[1H-indol-3,4'-oxan]-6-il)acetamida	477,5	1,62	27
281		2-Ciclooctil-N-(2-oxospiro[1H-indol-3,4'-oxan]-6-il)-2-[[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]amino]acetamida	530,0	2,35	21
282		2-Ciclooctil-2-(imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)-N-(2-oxospiro[1H-indol-3,4'-oxan]-6-il)acetamida	503,5	1,39	27

Datos de ¹H RMN seleccionados:

Ex.	Datos de ¹ H RMN
273	δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 10,37 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,16-7,07 (m, 2H), 6,93 (d, J 9,1 Hz, 1H), 6,77 (d, J 8,7 Hz, 1H), 4,64-4,55 (m, 1H), 4,01 (ddd, J 11,2, 7,2, 3,7 Hz, 2H), 3,80 (ddd, J 11,2, 7,1, 3,8 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,07 (m, 1H), 1,80-1,29 (m, 18H).
281	δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 10,39 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 7,81 (d, J 8,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J 9,4 Hz, 1H), 7,52-7,35 (m, 2H), 7,22-7,08 (m, 2H), 4,74 (s, 1H), 4,01 (ddd, J 11,0, 7,1, 3,7 Hz, 2H), 3,80 (ddd, J 11,3, 7,2, 3,8 Hz, 2H), 2,19-2,05 (m, 1H), 1,78-1,34 (m, 18H).

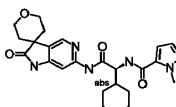
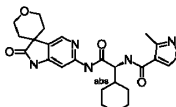
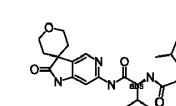
Ejemplo 283

- 5 El compuesto del título se preparó a partir del ejemplo 203 de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la preparación del ejemplo 12.

Ex.	Estructura	Producto	Masa por LCMS	TR (min) en LCMS	Número de método de LCMS
283		<i>N</i> -((1 <i>S</i>)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(5-fluoro-2-oxospiro[1 <i>H</i> -indol-3,4'-oxan]-6-il)amino]-2-oxoetil)-2-metilpirazol-3-carboxamida	484,4	1,25	27

Ejemplos 284 a 286

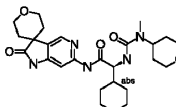
Los *compuestos del título* se prepararon de acuerdo con el *procedimiento A* a partir del *intermedio 151* y el ácido carboxílico apropiado.

Ex.	Estructura	Producto	Masa por LCMS	TR (min) en LCMS	Número de método de LCMS
284		<i>N</i> -((1 <i>S</i>)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-3,4'-oxan]-6-il)-amino]etil)-2-metilpirazol-3-carboxamida	467,4	1,16	27
285		<i>N</i> -((1 <i>S</i>)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-3,4'-oxan]-6-il)-amino]etil)-3-metilisoxazol-4-carboxamida	468,4	1,18	27
286		<i>N</i> -((1 <i>S</i>)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-3,4'-oxan]-6-il)-amino]etil)-3-(propán-2-il)-isoxazol-4-carboxamida	496,4	1,35	27

5

Ejemplo 287

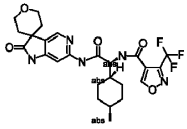
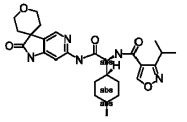
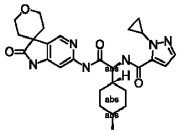
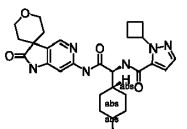
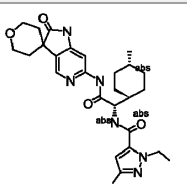
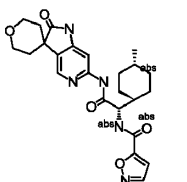
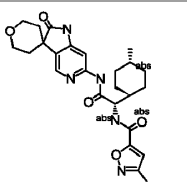
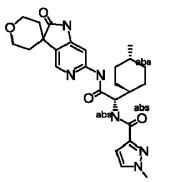
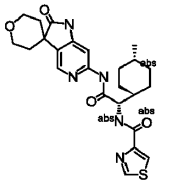
El *compuesto del título* se preparó de acuerdo con el *procedimiento D* a partir del *intermedio 151* y el cloruro de carbamoilo apropiado.

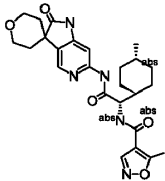
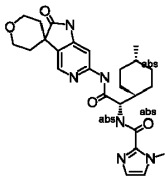
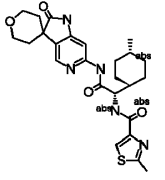
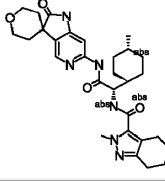
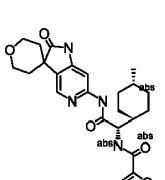
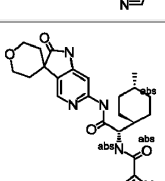
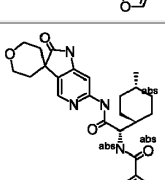
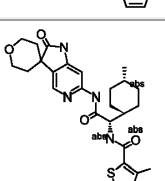
Ex.	Estructura	Producto	Masa por LCMS	TR (min) en LCMS	Número de método de LCMS
287		(2 <i>S</i>)-2-Ciclohexil-2-[[metil-(oxan-4-il)carbamoil]amino]- <i>N</i> -(2-oxospiro[1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-3,4'-oxan]-6-il)-acetamida	500,5	1,15	27

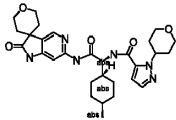
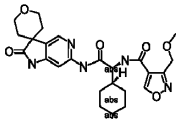
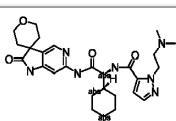
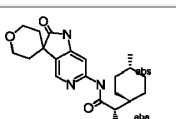
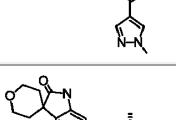
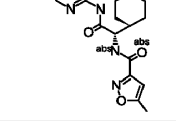
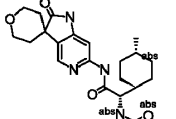
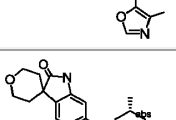
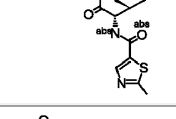
10 Ejemplos 288 a 336

Los *compuestos del título* se prepararon por una secuencia de dos etapas:

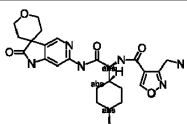
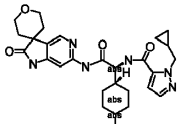
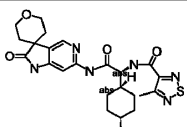
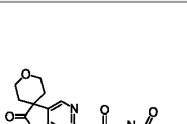
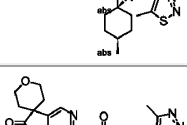
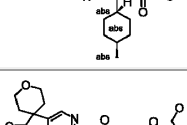
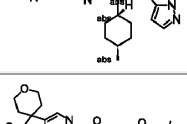
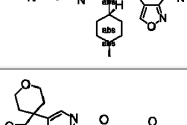
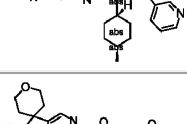
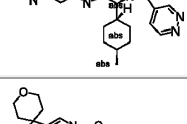
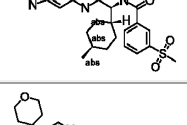
- Etapa 1: reacción del *intermedio 107* con el ácido carboxílico apropiado de acuerdo con el *procedimiento A*.
- Etapa 2: reacción del material así obtenido de acuerdo con el *procedimiento C*.

Ex.	Estructura	Producto	Masa por LCMS	TR (min) en LCMS	Número de método de LCMS
288		<i>N</i> -{((1 <i>S</i>)-1-(4-Metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro-[1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil)-3-(trifluorometil)isoxazol-4-carboxamida (isómero <i>trans</i>)	536,4	1,46	27
289		<i>N</i> -{((1 <i>S</i>)-1-(4-Metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro-[1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil)-3-(propán-2-il)isoxazol-4-carboxamida (isómero <i>trans</i>)	510,0	2,33	6
290		2-Ciclopropil- <i>N</i> -{((1 <i>S</i>)-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-3,4'-oxan]-6-il)-amino]etil)pirazol-3-carboxamida (isómero <i>trans</i>)	507,5	1,38	27
291		2-Ciclobutil- <i>N</i> -{((1 <i>S</i>)-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridina-3,4'-oxan]-6-il)-amino]etil)pirazol-3-carboxamida (isómero <i>trans</i>)	521,5	1,48	27
292		2-Etil-5-metil- <i>N</i> -{((1 <i>S</i>)-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridina-3,4'-oxan]-6-il)-amino]etil)pirazol-3-carboxamida (isómero <i>trans</i>)	509,5	1,39	27
293		<i>N</i> -{((1 <i>S</i>)-1-(4-Metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro-[1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil)-1,2-oxazol-5-carboxamida (isómero <i>trans</i>)	468,4	1,26	27
294		3-Metil- <i>N</i> -{((1 <i>S</i>)-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil)-isoxazol-5-carboxamida (isómero <i>trans</i>)	482,4	1,31	27
295		1-Metil- <i>N</i> -{((1 <i>S</i>)-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil)-pirazol-3-carboxamida (isómero <i>trans</i>)	481,4	1,27	27
296		<i>N</i> -{((1 <i>S</i>)-1-(4-Metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro-[1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil)-tiazol-4-carboxamida (isómero <i>trans</i>)	484,4	1,31	27

Ex.	Estructura	Producto	Masa por LCMS	TR (min) en LCMS	Número de método de LCMS
297		5-Metil- <i>N</i> -((1 <i>S</i>)-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil)-isoxazol-4-carboxamida (isómero <i>trans</i>)	482,4	1,3	27
298		1-Metil- <i>N</i> -((1 <i>S</i>)-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil)-imidazol-2-carboxamida (isómero <i>trans</i>)	481,4	1,3	27
299		2-Metil- <i>N</i> -((1 <i>S</i>)-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil)-tiazol-4-carboxamida (isómero <i>trans</i>)	498,4	1,41	27
300		2-Metil- <i>N</i> -((1 <i>S</i>)-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol-3-carboxamida (isómero <i>trans</i>)	535,6	1,48	27
301		<i>N</i> -((1 <i>S</i>)-1-(4-Metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro-[1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil)-oxazol-5-carboxamida (isómero <i>trans</i>)	468,4	1,18	27
302		<i>N</i> -((1 <i>S</i>)-1-(4-Metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro-[1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil)-oxazol-4-carboxamida (isómero <i>trans</i>)	468,4	1,24	27
303		1-Metil- <i>N</i> -((1 <i>S</i>)-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil)-pirrol-2-carboxamida (isómero <i>trans</i>)	480,4	1,41	27
304		2,4-Dimetil- <i>N</i> -((1 <i>S</i>)-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-3,4'-oxan]-6-il)-amino]etil)tiazol-5-carboxamida (isómero <i>trans</i>)	512,4	1,32	27

Ex.	Estructura	Producto	Masa por LCMS	TR (min) en LCMS	Número de método de LCMS
305		<i>N</i> -((1 <i>S</i>)-1-(4-Metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil)-2-(oxan-4-il)pirazol-3-carboxamida (isómero <i>trans</i>)	551,5	1,34	27
306		3-(Metoximetil)- <i>N</i> -((1 <i>S</i>)-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-3,4'-oxan]-6-il)-amino]etil)-1,2-oxazol-4-carboxamida (isómero <i>trans</i>)	512,4	1,35	27
307		2-[2-(Dimetilamino)etil]- <i>N</i> -((1 <i>S</i>)-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil)pirazol-3-carboxamida (isómero <i>trans</i>)	538,5	1,27	27
308		1-Metil- <i>N</i> -((1 <i>S</i>)-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil)-pirazol-4-carboxamida (isómero <i>trans</i>)	481,4	1,19	27
309		5-Metil- <i>N</i> -((1 <i>S</i>)-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil)-isoxazol-3-carboxamida (isómero <i>trans</i>)	482,4	1,41	27
310		4-Metil- <i>N</i> -((1 <i>S</i>)-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil)-oxazol-5-carboxamida (isómero <i>trans</i>)	482,4	1,27	27
311		2-Metil- <i>N</i> -((1 <i>S</i>)-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil)-tiazol-5-carboxamida (isómero <i>trans</i>)	498,4	1,29	27
312		2-(Difluorometil)- <i>N</i> -((1 <i>S</i>)-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-3,4'-oxan]-6-il)-amino]etil)pirazol-3-carboxamida (isómero <i>trans</i>)	517,5	1,4	27
313		<i>N</i> -((1 <i>S</i>)-1-(4-Metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil)-isoxazol-3-carboxamida (isómero <i>trans</i>)	468,4	1,33	27

Ex.	Estructura	Producto	Masa por LCMS	TR (min) en LCMS	Número de método de LCMS
314		5-Metil- <i>N</i> -((1 <i>S</i>)-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil)-tiazol-4-carboxamida (isómero <i>trans</i>)	498,5	1,47	27
315		4-Metil- <i>N</i> -((1 <i>S</i>)-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil)-isoxazol-5-carboxamida (isómero <i>trans</i>)	482,4	1,39	27
316		2-(2-Metoxietil)- <i>N</i> -((1 <i>S</i>)-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil)-pirazol-3-carboxamida (isómero <i>trans</i>)	525,5	1,32	27
317		1-Metil- <i>N</i> -((1 <i>S</i>)-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil)-pirrol-3-carboxamida (isómero <i>trans</i>)	480,4	1,31	27
318		2,4-Dimetil- <i>N</i> -((1 <i>S</i>)-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil)-pirazol-3-carboxamida (isómero <i>trans</i>)	495,5	1,33	27
319		3-Etil- <i>N</i> -((1 <i>S</i>)-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil)-1,2,3-triazol-4-carboxamida (isómero <i>trans</i>)	496,4	1,29	27
320		4-Etil- <i>N</i> -((1 <i>S</i>)-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil)-oxazol-5-carboxamida (isómero <i>trans</i>)	496,4	1,35	27
321		5-Metil- <i>N</i> -((1 <i>S</i>)-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil)-2-(oxan-4-il)pirazol-3-carboxamida (isómero <i>trans</i>)	565,5	1,40	27

Ex.	Estructura	Producto	Masa por LCMS	TR (min) en LCMS	Número de método de LCMS
322		3-(Aminometil)- <i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-3,4'-oxan]-6-il)-amino]etil}-oxazol-4-carboxamida (isómero <i>trans</i>)	497,5	1,21	27
323		2-(Ciclopropilmetil)- <i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-3,4'-oxan]-6-il)-amino]etil}pirazol-3-carboxamida (isómero <i>trans</i>)	521,0	2,07	6
324		4-Metil- <i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}-1,2,5-tiadiazol-3-carboxamida (isómero <i>trans</i>)	499,3	1,49	27
325		5-Metil- <i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}-1,2,3-tiadiazol-4-carboxamida (isómero <i>trans</i>)	499,4	1,44	27
326		4-Metil- <i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida (isómero <i>trans</i>)	499,4	1,34	27
327		2-(2-Hidroxietil)- <i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-3,4'-oxan]-6-il)-amino]etil}pirazol-3-carboxamida (isómero <i>trans</i>)	511,4	1,19	27
328		3-(2-Aminopropán-2-il)- <i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil}-isoxazol-4-carboxamida (isómero <i>trans</i>)	525,4	1,35	27
329		<i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-(4-Metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]-etil}piridina-3-carboxamida (isómero <i>trans</i>)	478,4	1,29	27
330		<i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-(4-Metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]-etil}piridazina-4-carboxamida (isómero <i>trans</i>)	479,5	1,15	27
331		<i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-(4-Metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]-etil}-3-(metilsulfonyl)-benzamida (isómero <i>trans</i>)	555,4	1,33	27
332		3- <i>tert</i> -Butil- <i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]etil}-isoxazol-4-carboxamida (isómero <i>trans</i>)	524,4	1,52	27

Ex.	Estructura	Producto	Masa por LCMS	TR (min) en LCMS	Número de método de LCMS
333		<i>N</i> -((1 <i>S</i>)-1-(4-Metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-3,4'-oxan]-6-il)amino)etil)-2-(2-metilpropil)pirazol-3-carboxamida (isómero <i>trans</i>)	523,5	1,5	27
334		2-(Bután-2-il)- <i>N</i> -((1 <i>S</i>)-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-3,4'-oxan]-6-il)-amino)etil)pirazol-3-carboxamida (isómeros <i>trans</i>)	523,3	Isómero 1: 2,89 Isómero 2: 2,92	1
335		2,2-Dimetil- <i>N</i> -((1 <i>S</i>)-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-3,4'-oxan]-6-il)-amino)etil)propanamida (isómero <i>trans</i>)	457,4	1,42	27
336		3-Metil- <i>N</i> -((1 <i>S</i>)-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-3,4'-oxan]-6-il)amino)etil)-isoxazol-4-carboxamida (isómero <i>trans</i>)	482,0	1,51	23

Datos de ¹H RMN seleccionados:

Ex.	Datos de ¹ H RMN
289	δ_H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 10,86 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,51-8,24 (m, 2H), 7,71 (d, <i>J</i> 0,7 Hz, 1H), 4,51 (t, <i>J</i> 8,1 Hz, 1H), 3,99 (dt, <i>J</i> 10,9, 4,8 Hz, 2H), 3,88-3,70 (m, 2H), 3,55-3,36 (m, 1H), 1,97-1,77 (m, 3H), 1,77-1,45 (m, 6H), 1,22 (dd, <i>J</i> 11,2, 6,9 Hz, 7H), 1,16-1,00 (m, 1H), 1,00-0,66 (m, 6H).
323	δ_H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 10,89 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 8,50 (d, <i>J</i> 7,9 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> 2,0 Hz, 1H), 6,98 (d, <i>J</i> 2,0 Hz, 1H), 4,48 (t, <i>J</i> 8,3 Hz, 1H), 4,39-4,16 (m, 2H), 3,99 (dt, <i>J</i> 10,3, 4,7 Hz, 2H), 3,89-3,72 (m, 2H), 1,91-1,42 (m, 8H), 1,38-1,14 (m, 3H), 1,07 (m, 1H), 0,86 (d, <i>J</i> 6,4 Hz, 6H), 0,44-0,20 (m, 4H).
334	δ_H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 10,89-10,79 (m, 1H), 10,57-10,48 (m, 1H), 8,48-8,38 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,55-7,50 (m, 1H), 6,93-6,86 (m, 1H), 5,26-5,04 (m, 1H), 4,54-4,41 (m, 1H), 4,06-3,93 (m, 2H), 3,87-3,75 (m, 2H), 1,88-1,73 (m, 5H), 1,73-1,51 (m, 6H), 1,40-1,32 (m, 3H), 1,32-1,17 (m, 2H), 1,12-1,00 (m, 1H), 0,93-0,79 (m, 5H), 0,69-0,57 (m, 3H).
336	δ_H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 10,86 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 9,43 (d, <i>J</i> 0,8 Hz, 1H), 8,44-8,35 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 4,53 (t, <i>J</i> 8,1 Hz, 1H), 4,03-3,95 (m, 2H), 3,80-3,70 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,90-1,45 (m, 8H), 1,40-1,16 (m, 2H), 1,10-0,96 (m, 1H), 0,90-0,70 (m, 6H).

Ejemplos 337 a 351

5 Los compuestos del título se prepararon por una secuencia de dos etapas:

- Etapa 1: reacción del *intermedio 107* con el cloruro de carbamoilo apropiado de acuerdo con el *procedimiento D*.
- Etapa 2: reacción del material así obtenido de acuerdo con el *procedimiento C*.

Ex.	Estructura	Producto	Masa por LCMS	TR (min) en LCMS	Número de método de LCMS
337		(2S)-2-(4-Metilciclohexil)-2-[[metil(propán-2-il)-carbamoil]amino]-N-(2-oxospiro[1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3,4'-oxan]-6-il)acetamida (isómero <i>trans</i>)	472,4	1,39	27
338		(2S)-2-(4-Metilciclohexil)-2-[[metil(2,2,2-trifluoroetil)-carbamoil]amino]-N-(2-oxospiro[1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3,4'-oxan]-6-il)acetamida (isómero <i>trans</i>)	512,5	1,42	27
339		(2S)-2-[[2,2-Dimetilpropil-(metil)carbamoil]amino]-2-(4-metilciclohexil)-N-(2-oxospiro[1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3,4'-oxan]-6-il)acetamida (isómero <i>trans</i>)	500,5	1,57	27
340		N-[(1S)-1-(4-Metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil]-2,3-dihidroindol-1-carboxamida (isómero <i>trans</i>)	518,5	1,55	27
341		(2S)-2-[[Bencil(metil)-carbamoil]amino]-2-(4-metilciclohexil)-N-(2-oxospiro[1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3,4'-oxan]-6-il)acetamida (isómero <i>trans</i>)	520,5	1,52	27
342		N-[(1S)-1-(4-Metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil]-pirrolidin-1-carboxamida (isómero <i>trans</i>)	470,5	1,32	27
343		(2S)-2-[[Ciclohexil(metil)-carbamoil]amino]-2-(4-metilciclohexil)-N-(2-oxospiro[1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3,4'-oxan]-6-il)acetamida (isómero <i>trans</i>)	512,5	1,59	27
344		(2S)-2-(4-Metilciclohexil)-2-[[metil(oxan-4-il)carbamoil]-amino]-N-(2-oxospiro[1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3,4'-oxan]-6-il)acetamida (isómero <i>trans</i>)	514,5	1,26	27
345		N-[(1S)-1-(4-Metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil]-piperidina-1-carboxamida (isómero <i>trans</i>)	484,5	1,41	27

Ex.	Estructura	Producto	Masa por LCMS	TR (min) en LCMS	Número de método de LCMS
346		(2S)-2-[[Etil(propil)-carbamoil]amino]-2-(4-metilciclohexil)-N-(2-oxospiro[1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3,4'-oxan]-6-il)acetamida (isómero <i>trans</i>)	486,4	1,47	27
347		(2S)-2-[[2-Metoxietil-(metil)carbamoil]amino]-2-(4-metilciclohexil)-N-(2-oxospiro[1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3,4'-oxan]-6-il)acetamida (isómero <i>trans</i>)	488,5	1,3	27
348		(2R)-2-Metil-N-((1S)-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3,4'-oxan]-6-il)-amino]etil)pirrolidin-1-carboxamida (isómero <i>trans</i>)	484,4	1,44	27
349		(2S)-2-(4-Metilciclohexil)-2-[[metil-(1-oxotian-4-il)-carbamoil]amino]-N-(2-oxospiro[1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3,4'-oxan]-6-il)acetamida (isómero <i>trans</i>)	546,5	1,13	27
350		(2S)-2-(4-Metilciclohexil)-2-[[metil(oxolán-3-il)-carbamoil]amino]-N-(2-oxospiro[1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3,4'-oxan]-6-il)acetamida (isómero <i>trans</i>)	500,5	1,25	27
351		(2S)-2-Metil-N-((1S)-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3,4'-oxan]-6-il)-amino]etil)pirrolidin-1-carboxamida (isómero <i>trans</i>)	484,4	1,40	27

Ejemplo 352

El compuesto del título se preparó por una secuencia de dos etapas:

• Etapa 1: reacción del *intermedio 107* con cloroformato de *tert*-butilo de acuerdo con el *procedimiento E*.

5 • Etapa 2: reacción del material así obtenido de acuerdo con el *procedimiento C*.

Ex.	Estructura	Producto	Masa por LCMS	TR (min) en LCMS	Número de método de LCMS
352		N-((1S)-1-(4-Metilciclohexil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3,4'-oxan]-6-il)amino]etil)-carbamoilato de <i>tert</i> -butilo (isómero <i>trans</i>)	473,5	1,5	27

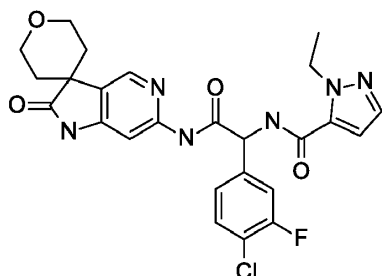
Ejemplos 353 a 355

Los compuestos del título se prepararon por una secuencia de dos etapas:

- Etapa 1: reacción del *intermedio 107* con el heterociclo de halógeno apropiado de acuerdo con el *procedimiento B*.
- Etapa 2: reacción del material así obtenido de acuerdo con el *procedimiento C*.

Ex.	Estructura	Producto	Masa por LCMS	TR (min) en LCMS	Número de método de LCMS
353		(2S)-2-[(6-Etilpiridazin-3-il)-amino]-2-(4-metilciclohexil)-N-(2-oxospiro[1H-pirrollo[3,2-c]piridin-3,4'-oxan]-6-il)-acetamida (isómero <i>trans</i>)	479,5	1,32	27
354		(2S)-2-(4-Metilciclohexil)-N-(2-oxospiro[1H-pirrollo[3,2-c]piridin-3,4'-oxan]-6-il)-2-[[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]amino]acetamida (isómero <i>trans</i>)	519,4	1,47	27
355		(2S)-2-[[6-(Difluorometoxi)-piridazin-3-il]amino]-2-(4-metilciclohexil)-N-(2-oxospiro[1H-pirrollo[3,2-c]piridin-3,4'-oxan]-6-il)acetamida (isómero <i>trans</i>)	517,5	1,49	27

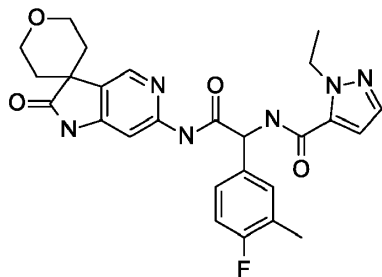
Ejemplo 356



10 **N-{1-(4-Chloro-3-fluorofenil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1H-pirrollo[3,2-c]piridin-3,4'-tetrahidropiran]-6-il)amino]etil}-2-etilpirazol-3-carboxamida**

Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (0,93 ml, 12,07 mmol) a una solución enfriada del *intermedio 156* (115 mg, 0,18 mmol) en DCM (15 ml) en nitrógeno a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y luego se agitó durante 18 h. Lo volátil se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en acetonitrilo (7,5 ml) y una solución acuosa de hidróxido de amonio (7,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 15 min, luego lo volátil se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (20 ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 × 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, usando un gradiente de acetato de etilo en heptano (0-100 %) seguido de un gradiente de MeOH-DCM (0-100 %), para proporcionar, después de la liofilización, el *compuesto del título* (170 mg, 80 %) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 10,92 (br s, 1H), 10,88 (br s, 1H), 8,99 (d, J 7,0 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,72-7,62 (m, 2H), 7,60 (dd, J 10,4, 1,9 Hz, 1H), 7,49 (d, J 2,0 Hz, 1H), 7,45 (dd, J 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,05 (d, J 2,0 Hz, 1H), 5,91 (d, J 6,8 Hz, 1H), 4,52-4,39 (m, 2H), 4,04-3,91 (m, 2H), 3,87-3,72 (m, 2H), 1,89-1,73 (m, 2H), 1,69-1,54 (m, 2H), 1,28 (t, J 7,1 Hz, 3H). uPLC-MS (método 1): MH^+ m/z 527, TR 2,52 min.

Ejemplo 357

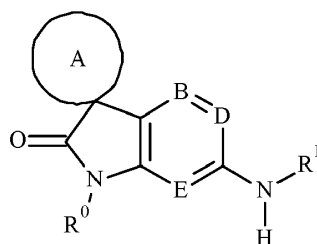


2-Etil-N-{1-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-oxo-2-[(2-oxospiro[1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3,4'-tetrahidropiran]-6-yl)amino]etil}pirazol-3-carboxamida

- 5 Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (0,93 ml, 12,07 mmol) a una solución del *intermedio 160* (469 mg, 0,37 mmol) en DCM (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 18 h. Lo volátil se concentró al vacío, luego el residuo se disolvió en acetonitrilo (9,5 ml) y una solución acuosa de hidróxido de amonio (9,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 15 min y lo volátil se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (20 ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 × 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, usando un gradiente de acetato de etilo en heptano (0-100 %) seguido de un gradiente de MeOH-DCM (0-100 %), para dar, después de la liofilización, el *compuesto del título* (160 mg, 84 %) como un sólido blanco. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 10,86 (br s, 1H), 10,79 (br s, 1H), 8,87 (d, J 6,7 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,55-7,45 (m, 2H), 7,43-7,36 (m, 1H), 7,19-7,11 (m, 1H), 7,04 (d, J 2,0 Hz, 1H), 5,82 (d, J 5,6 Hz, 1H), 4,52-4,39 (m, 2H), 4,03-3,93 (m, 2H), 3,86-3,72 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,88-1,75 (m, 2H), 1,68-1,54 (m, 2H), 1,28 (t, J 7,1 Hz, 3H). uPLC-MS (método 1): MH⁺ m/z 507, TR 2,34 min.
- 10
- 15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en donde

- 5 el anillo A representa cicloalquilo C₃₋₉, heterocicloalquilo C₃₋₇ o heterobicicloalquilo C₄₋₉, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, oxo, alcoxi C₁₋₆, alquil(C₁₋₆)tio, alquil(C₁₋₆)sulfinilo, alquil(C₁₋₆)sulfonilo, alquil(C₂₋₆)carbonilo, amino, imino, alquil(C₁₋₆)amino y dialquil(C₁₋₆)amino;
- B representa C-R² o N;
- 10 D representa C-R³ o N;
- E representa C-R⁴ o N;
- R⁰ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
- R¹ representa -COR^a;
- 15 R^a representa -CH(R⁵)N(H)C(O)R⁶, -CH(R⁵)N(H)S(O)₂R⁶, -C(=CR^{5a}R^{5b})N(H)C(O)R⁶, -CH(R⁵)R⁷, -CH(R⁵)N(H)R⁷ o -CH(R⁵)C(O)N(H)R⁷;
- R² representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquil(C₁₋₆)sulfinilo o alquil(C₁₋₆)sulfonilo;
- R³ representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquil(C₁₋₆)sulfinilo o alquil(C₁₋₆)sulfonilo;
- 20 R⁴ representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquil(C₁₋₆)sulfinilo o alquil(C₁₋₆)sulfonilo;
- R⁵ representa hidrógeno; o R⁵ representa alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₉, cicloalquil(C₃₋₉)alquilo C₁₋₅, bicicloalquilo C₄₋₉, bicicloalquil(C₄₋₉)alquilo C₁₋₅, espirocicloalquilo C₅₋₉, espirocicloalquil(C₅₋₉)alquilo C₁₋₅, tricicloalquilo C₉₋₁₁, tricicloalquil(C₉₋₁₁)alquilo C₁₋₅, arilo, arilalquilo C₁₋₅, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil(C₃₋₇)alquilo C₁₋₅, heteroarilo o heteroarilalquilo C₁₋₅, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, trifluoroetilo, fenilo, hidroxilo, oxo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquil(C₁₋₆)tio, alquil(C₁₋₆)sulfinilo, alquil(C₁₋₆)sulfonilo, amino, alquil(C₁₋₆)amino, dialquil(C₁₋₆)amino, alquil(C₂₋₆)carbonilamino, alcoxi(C₂₋₆)carbonilamino, alquil(C₁₋₆)sulfonilamino, formilo, alquil(C₂₋₆)carbonilo, carboxi, alcoxi(C₂₋₆)carbonilo, aminocarbonilo, alquil(C₁₋₆)aminocarbonilo, dialquil(C₁₋₆)aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil(C₁₋₆)aminosulfonilo y dialquil(C₁₋₆)aminosulfonilo;
- 25 R^{5a} representa cicloalquilo C₃₋₇, bicicloalquilo C₄₋₉, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇ o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluoroetilo, fenilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alquil(C₁₋₆)tio, alquil(C₁₋₆)sulfinilo, alquil(C₁₋₆)sulfonilo, alquil(C₂₋₆)carbonilo, amino, alquil(C₁₋₆)amino y dialquil(C₁₋₆)amino; y
- 30 R^{5b} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆; o
- 35 R^{5a} y R^{5b}, cuando se toman junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos, representan cicloalquilo C₃₋₇, bicicloalquilo C₄₋₉ o heterocicloalquilo C₃₋₇, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluoroetilo, fenilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alquil(C₁₋₆)tio, alquil(C₁₋₆)sulfinilo, alquil(C₁₋₆)sulfonilo, alquil(C₂₋₆)carbonilo, amino, alquil(C₁₋₆)amino y dialquil(C₁₋₆)amino;
- 40

R⁶ representa -NR^{6a}R^{6b} u -OR^{6c}; o R⁶ representa alquilo C₁₋₉, cicloalquilo C₃₋₉, cicloalquil(C₃₋₉)alquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil(C₃₋₇)alquilo C₁₋₆, heteroarilo, heteroarilalquilo C₁₋₆ o espiro[heterocicloalquil(C₃₋₇)] [heteroarilo], cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, trifluoropropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, fenilo, fluorofenilo, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, oxo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi(C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquil(C₁₋₆)tio, alquil(C₁₋₆)sulfinilo, alquil(C₁₋₆)sulfonilo, amino, aminoalquilo C₁₋₆, alquil(C₁₋₆)amino, dialquil(C₁₋₆)amino, dialquil(C₁₋₆)aminosalquilo C₁₋₆, pirrolidinilo, tetrahidropirranilo, morfolinilo, piperazinilo, alquil(C₂₋₆)carbonilamino, alquil(C₂₋₆)carbonilaminosalquilo C₁₋₆, alcoxi(C₂₋₆)carbonilamino, alquil(C₁₋₆)sulfonilamino, formilo, alquil(C₂₋₆)carbonilo, carboxi, alcoxi(C₂₋₆)carbonilo, aminocarbonilo, alquil(C₁₋₆)aminocarbonilo, dialquil(C₁₋₆)aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil(C₁₋₆)aminosulfonilo y dialquil(C₁₋₆)aminosulfonilo;

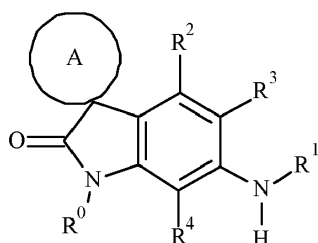
R^{6a} representa hidrógeno; o R^{6a} representa alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil(C₃₋₇)alquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil(C₃₋₇)alquilo C₁₋₆, heteroarilo, heteroarilalquilo C₁₋₆ o espiro[heterocicloalquil(C₃₋₇)] [heteroarilo], cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, fenilo, fluorofenilo, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, oxo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquil(C₁₋₆)tio, alquil(C₁₋₆)sulfinilo, alquil(C₁₋₆)sulfonilo, amino, aminoalquilo C₁₋₆, alquil(C₁₋₆)amino, dialquil(C₁₋₆)amino, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, alquil(C₂₋₆)carbonilamino, alquil(C₂₋₆)carbonilaminosalquilo C₁₋₆, alcoxi(C₂₋₆)carbonilamino, alquil(C₁₋₆)sulfonilamino, formilo, alquil(C₂₋₆)carbonilo, carboxi, alcoxi(C₂₋₆)carbonilo, aminocarbonilo, alquil(C₁₋₆)aminocarbonilo, dialquil(C₁₋₆)aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil(C₁₋₆)aminosulfonilo y dialquil(C₁₋₆)aminosulfonilo;

R^{6b} representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

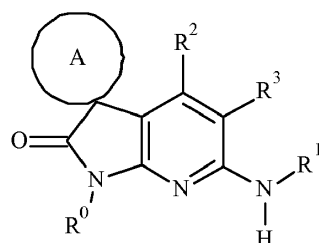
R^{6c} representa alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil(C₃₋₇)alquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil(C₃₋₇)alquilo C₁₋₆, heteroarilo o heteroarilalquilo C₁₋₆, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, fenilo, fluorofenilo, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, oxo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquil(C₁₋₆)tio, alquil(C₁₋₆)sulfinilo, alquil(C₁₋₆)sulfonilo, amino, aminoalquilo C₁₋₆, alquil(C₁₋₆)amino, dialquil(C₁₋₆)amino, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, alquil(C₂₋₆)carbonilamino, alquil(C₂₋₆)carbonilaminosalquilo C₁₋₆, alcoxi(C₂₋₆)carbonilamino, alquil(C₁₋₆)sulfonilamino, formilo, alquil(C₂₋₆)carbonilo, carboxi, alcoxi(C₂₋₆)carbonilo, aminocarbonilo, alquil(C₁₋₆)aminocarbonilo, dialquil(C₁₋₆)aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil(C₁₋₆)aminosulfonilo y dialquil(C₁₋₆)aminosulfonilo; y

R⁷ representa arilo, heteroarilo o espiro[heterocicloalquil(C₃₋₇)] [heteroarilo], cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, difluorometilo, trifluorometilo, fenilo, fluorofenilo, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, oxo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquil(C₁₋₆)tio, alquil(C₁₋₆)sulfinilo, alquil(C₁₋₆)sulfonilo, amino, aminoalquilo C₁₋₆, alquil(C₁₋₆)amino, dialquil(C₁₋₆)amino, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, alquil(C₂₋₆)carbonilamino, alquil(C₂₋₆)carbonilaminosalquilo C₁₋₆, alcoxi(C₂₋₆)carbonilamino, alquil(C₁₋₆)sulfonilamino, formilo, alquil(C₂₋₆)carbonilo, carboxi, alcoxi(C₂₋₆)carbonilo, aminocarbonilo, alquil(C₁₋₆)aminocarbonilo, dialquil(C₁₋₆)aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil(C₁₋₆)aminosulfonilo y dialquil(C₁₋₆)aminosulfonilo.

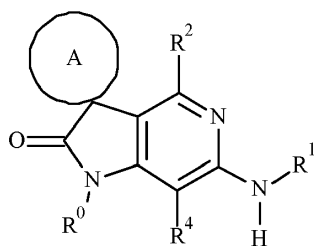
2. Un compuesto según la reivindicación 1, representado por la fórmula (I-1), (I-2), (I-3), (I-4) o (I-5), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



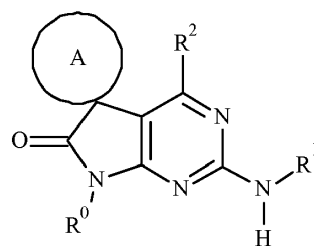
(I-1)



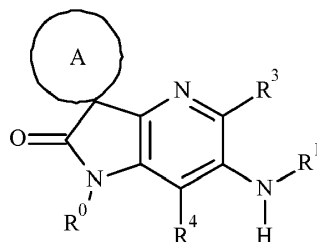
(I-2)



(I-3)



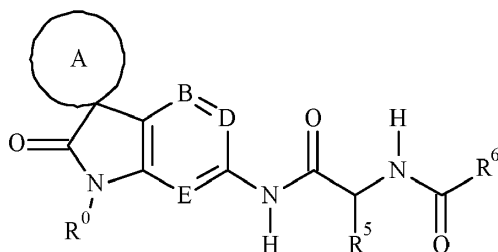
(I-4)



(I-5)

en donde A, R⁰, R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen en la reivindicación 1.

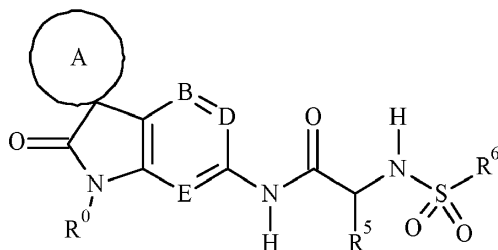
3. Un compuesto según la reivindicación 1, representado por la fórmula (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(IA)

en donde A, B, D, E, R⁰, R⁵ y R⁶ son como se definen en la reivindicación 1.

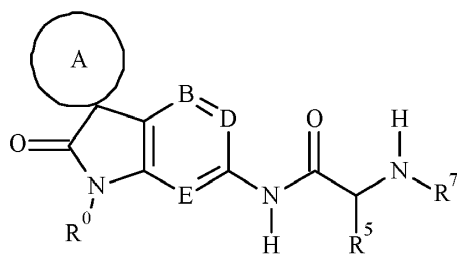
4. Un compuesto según la reivindicación 1, representado por la fórmula (IB) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(IB)

en donde A, B, D, E, R⁰, R⁵ y R⁶ son como se definen en la reivindicación 1.

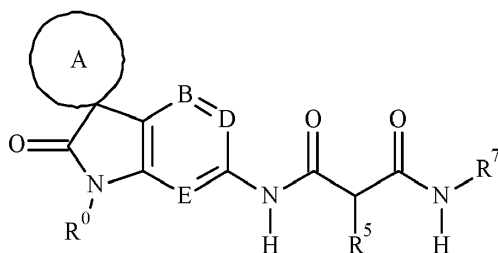
5. Un compuesto según la reivindicación 1, representado por la fórmula (IC) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(IC)

en donde A, B, D, E, R⁰, R⁵ y R⁷ son como se definen en la reivindicación 1.

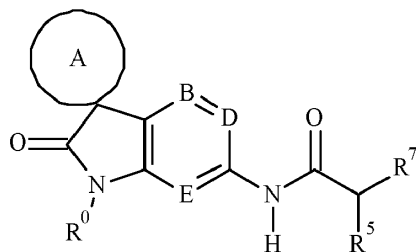
6. Un compuesto según la reivindicación 1, representado por la fórmula (ID) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(ID)

en donde A, B, D, E, R⁰, R⁵ y R⁷ son como se definen en la reivindicación 1.

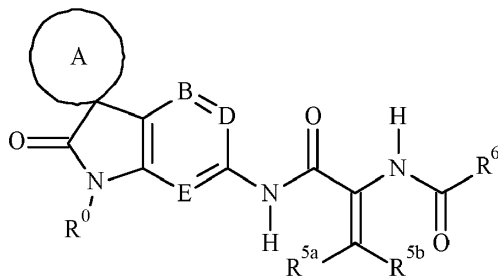
7. Un compuesto según la reivindicación 1, representado por la fórmula (IE) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(IE)

10 en donde A, B, D, E, R⁰, R⁵ y R⁷ son como se definen en la reivindicación 1.

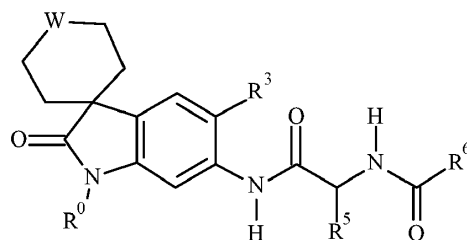
8. Un compuesto según la reivindicación 1, representado por la fórmula (IF) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(IF)

en donde A, B, D, E, R⁰, R^{5a}, R^{5b} y R⁶ son como se definen en la reivindicación 1.

9. Un compuesto según la reivindicación 3, representado por la fórmula (IIA) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(IIA)

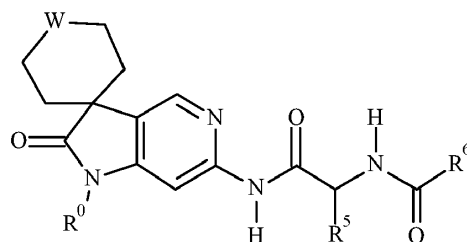
en donde

5 W representa O, S, S(O), S(O)₂, S(O)(NH) o N-R¹⁷;

R¹⁷ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y

R⁰, R³, R⁵ y R⁶ son como se definen en la reivindicación 1.

10. Un compuesto según la reivindicación 3, representado por la fórmula (IIB) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(IIB)

en donde

R⁰, R⁵ y R⁶ son como se definen en la reivindicación 1; y

W es como se define en la reivindicación 9.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, 9 y 10, en el que R⁵ representa alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₉, cicloalquil(C₃₋₉)alquilo C₁₋₅, bicicloalquilo C₄₋₉, bicicloalquil(C₄₋₉)alquilo C₁₋₅, espirocicloalquilo C₅₋₉, tricicloalquilo C₉₋₁₁, tricicloalquil(C₉₋₁₁)alquilo C₁₋₅, arilo, arilalquilo C₁₋₅, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquil(C₃₋₇)alquilo C₁₋₅ o heteroarilalquilo C₁₋₅, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, fenilo y alcoxi C₁₋₆.

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 8 a 11, en el que R⁶ representa -NR^{6a}R^{6b} u -OR^{6c}; o R⁶ representa alquilo C₁₋₉, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo, heteroarilalquilo C₁₋₆ o espiro[heterocicloalquil(C₃₋₇)]heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₆, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, trifluoropropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, oxo, alcoxi(C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, alquil(C₁₋₆)sulfonilo, amino, aminoalquilo C₁₋₆, dialquil(C₁₋₆)aminoalquilo C₁₋₆ y tetrahidropirano.

13. Un compuesto de fórmula (I) según se define en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia.

14. Un compuesto de fórmula (I) según se define en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento y/o prevención de un trastorno inflamatorio o autoinmunitario.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según se define en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

16. Una composición farmacéutica según la reivindicación 15 que comprende además un principio farmacéuticamente activo adicional.