



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 919 549**

⑮ Int. Cl.:

C07D 471/10 (2006.01)
C07D 471/20 (2006.01)
C07D 498/20 (2006.01)
A61K 31/4353 (2006.01)
A61K 31/537 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.03.2017 PCT/GB2017/050565**

⑦ Fecha y número de publicación internacional: **08.09.2017 WO17149313**

⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.03.2017 E 17709766 (4)**

⑩ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2022 EP 3423454**

⑮ Título: **Derivados de pirrolidina condensados en espiro como inhibidores de enzimas desubiquitinantes (dub)**

⑩ Prioridad:

04.03.2016 GB 201603779

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.07.2022

⑯ Titular/es:

MISSION THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)
Babraham Hall Babraham
Cambridge CB22 3AT, GB

⑯ Inventor/es:

KEMP, MARK IAN;
STOCKLEY, MARTIN LEE;
WOODROW, MICHAEL DAVID y
JONES, ALISON

⑯ Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 919 549 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

Derivados de pirrolidina condensados en espiro como inhibidores de enzimas desubiquitinantes (dub)

La presente invención se refiere a nuevos compuestos y métodos para la preparación de inhibidores de enzimas desubiquitinantes (DUBs). En particular, la invención se refiere a la inhibición de Cezanne 1. La invención se refiere además al uso de inhibidores de DUB en el tratamiento del cáncer.

Antecedentes de la invención

La ubiquitina es una proteína pequeña que consiste en 76 aminoácidos que es importante para la regulación de la función proteica en la célula. La ubiquitinación y la desubiquitinación son procesos mediados por enzimas mediante los cuales la ubiquitina se une covalentemente o se escinde de una proteína diana. Estos procesos se han implicado en la regulación de muchas funciones celulares, incluida la progresión del ciclo celular, la apoptosis, la modificación de los receptores de la superficie celular, la regulación de la transcripción del ADN y la reparación del ADN. Por lo tanto, el sistema de ubiquitina se ha implicado en la patogenia de numerosos estados de enfermedad que incluyen inflamación, infección vírica, disfunción metabólica, trastornos del SNC y oncogénesis.

Las moléculas de ubiquitina se escinden desde las proteínas mediante enzimas desubiquitinantes (DUBs), de las cuales hay aproximadamente 95 DUBs en las células humanas, divididas en subfamilias según la homología de la secuencia. La familia de tumores de ovario (OTU) consiste en al menos 14 DUBs activas y se caracterizan por la presencia de un dominio OTU y la tendencia a escindir las cadenas de ubiquitina de una manera específica del enlace. Cezanne 1, también conocida como OTUD7B, es una proteína de 843 aminoácidos que se identificó debido a su similitud con el miembro A20 de la familia OTU que se ha mostrado bioquímicamente que tiene una fuerte preferencia por los enlaces de cadenas de ubiquitina K11.

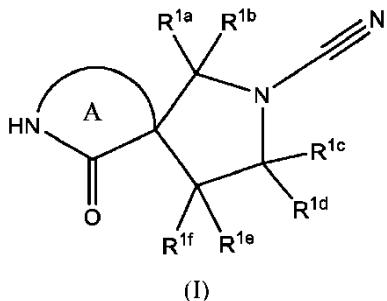
Se ha mostrado que Cezanne 1 actúa como un regulador negativo de la vía canónica y no canónica de NF- κ B. Se ha mostrado que Cezanne 1 actúa sobre la vía canónica mediante el procesamiento de cadenas K63 en la proteína RIP1 y sobre la vía no canónica mediante la desubiquitinación del componente inhibidor TRAF3 (factor 3 asociado al receptor de TNF). También se ha mostrado que tiene un papel en la hipoxia al regular los niveles de proteína HIF1 α (factor 1 α inducible por hipoxia). El ARNsi de Cezanne 1 disminuía los niveles de proteína HIF1 α en condiciones de hipoxia y, en consecuencia, disminuía la expresión del gen diana de HIF1 α . La desactivación de Cezanne 1 conducía a niveles más altos de apoptosis después de la hipoxia. Dado que HIF1 α tiene propiedades onco génicas y Cezanne 1 tiene un papel favorable para la supervivencia en la hipoxia, se ha sugerido que Cezanne 1 es una buena diana para la intervención farmacológica.

Se ha mostrado que Cezanne 1 facilita la activación de los linfocitos T y las respuestas inflamatorias al regular la ubiquitinación de ZAP70 (Hu et al. 2016 Journal of Exploratory Medicine). Esto muestra que la inhibición de Cezanne 1 conduciría a una reducción de la respuesta inflamatoria. Existe una necesidad continua de compuestos que inhiban las DUBs tales como Cezanne para el tratamiento de la inflamación.

Se ha mostrado que Cezanne 1 tiene un papel en la proliferación, migración e invasión celular al antagonizar la internalización y degradación de EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico). Cezanne 1 y Cezanne 2 se identificaron en un escrutinio genético para encontrar una enzima DUB para EGFR. La sobreexpresión de Cezanne 1 conducía a niveles más altos de EGFR fosforilado, niveles más bajos de EGFR ubiquitinado y estabilización de EGFR. En las células de cáncer de mama MDA-MB-231, la desactivación de Cezanne 1 conducía a una menor invasión y migración. Análisis del The Cancer Genome Atlas de Pareja et al. (2012) mostraban que Cezanne 1 estaba sobreexpresada en el cáncer de mama y se observó una amplificación del gen en un tercio de los tumores de mama. El nivel de expresión de Cezanne 1 se correlacionaba con un mal pronóstico. Aunque se han publicado unos pocos inhibidores de DUB en la literatura, existe una necesidad continua de compuestos y composiciones farmacéuticas que inhiban los DUBs tal como Cezanne 1 y USP30 para el tratamiento del cáncer u otras indicaciones en las que se observa actividad de DUB.

Compendio de la invención

De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I)



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} y R^{1d} cada uno representa independientemente hidrógeno o un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

R^{1e} y R^{1f} cada uno representa independientemente hidrógeno, flúor, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

5 el anillo A es un anillo de heterociclo monocíclico o bicíclico de 5 a 11 miembros que puede estar opcionalmente adicionalmente sustituido; en donde los sustituyentes se definen a continuación.

En un aspecto, la invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la presente invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento del cáncer.

10 Breve descripción de las Figuras

La Figura 1 proporciona una imagen de Cezanne 1 purificada a partir de células de mamífero. La proteína purificada con FLAG o las concentraciones indicadas de BSA se separaron mediante SDS-PAGE y se tiñeron con tinción de proteína Imperial (Pierce Biotechnology).

15 La Figura 2 es un gráfico que muestra la actividad proteolítica de Cezanne 1 medida usando un ensayo de polarización con fluorescencia. Se incubaron varios volúmenes de Cezanne 1 purificada como se indica con un péptido marcado con TAMRA unido a ubiquitina a través de un enlace isopeptídico.

Descripción detallada de la invención

Las definiciones y explicaciones a continuación son para los términos tal y como se utilizan en todo este documento, incluidas la memoria descriptiva y las reivindicaciones. La referencia a los compuestos tal y como se describen en el 20 presente documento (p. ej., un compuesto de fórmula I), incluye la referencia a las fórmulas I y II, incluidas las realizaciones subgenéricas de las mismas.

Cuando se hace referencia a cualquier grupo de los compuestos de fórmula I como opcionalmente sustituido, ese grupo puede estar sustituido o no sustituido. La sustitución puede ser con uno o más de los sustituyentes especificados que pueden ser iguales o diferentes. Se apreciará que el número y la naturaleza de los sustituyentes se seleccionarán para evitar cualquier combinación no deseable estéricamente.

25 En el contexto de la presente memoria descriptiva, a menos que se indique lo contrario, un grupo sustituyente (o enlazador) alquilo, alquíleno, alcoxi, alquenilo o alquinilo o un resto alquilo, alquenilo en un grupo sustituyente, puede ser lineal o ramificado. Las cadenas de alquilo, alquíleno y alquenilo también pueden incluir heteroátomos intermedios tales como oxígeno.

30 Alquilo C_x-C_y se refiere a un grupo hidrocarburo alifático saturado que tiene $x-y$ átomos de carbono que pueden ser lineales o ramificados. Por ejemplo alquilo C_1-C_6 contiene de 1 a 6 átomos de carbono e incluye C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 y C_6 . "Ramificado" significa que al menos un punto de ramificación de carbono está presente en el grupo. Por ejemplo, el terc-butilo y el isopropilo son ambos grupos ramificados. Ejemplos de grupos alquilo C_1-C_6 incluyen metilo, etilo, propilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etyl-1-butilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo y n-hexilo. Alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_4 y alquilo C_1-C_3 dentro de las definiciones de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} , R^{1f} , R^3 , R^4 , R^{4a} , R^6 , R^7 , R^{7a} , Q^1 , y dentro de la definición de sustituyentes para R^2 , pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más de los sustituyentes definidos en el presente documento. Ejemplos de alquilo C_1-C_6 sustituido por lo tanto incluyen CF_3 , CH_2FC_3 , CH_2CN , CH_2OH y CH_2CH_2OH .

40 Un grupo o resto alquíleno C_x-C_y puede ser lineal o ramificado y se refiere a un grupo hidrocarburo divalente que tiene un átomo de hidrógeno menos que el alquilo C_x-C_y como se ha definido anteriormente. Alquíleno C_1-C_6 puede incluir heteroátomos intermedios tales como oxígeno y, por lo tanto, incluye grupos alquílenoxi. El alquílenoxi tal y como se emplea en este documento también se extiende a realizaciones en las que el o un átomo de oxígeno (por ejemplo, un solo átomo de oxígeno) está ubicado dentro de la cadena de alquíleno, por ejemplo $CH_2CH_2OCH_2$ o CH_2OCH_2 . Ejemplos de grupos alquíleno C_1-C_6 incluyen metileno, metílenoxi, etileno, etílenoxi, n-propileno, n-propílenoxi, n-butíleno, n-butílenoxi, metilmetíleno y dimetilmetíleno. A menos que se indique lo contrario, C_1-C_6 alquíleno, C_1-C_4 alquíleno y C_1-C_3 alquíleno dentro de las definiciones de R^5 , q^1 , q^{2a} , q^{2b} y q^{2c} puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más de los sustituyentes definidos en el presente documento.

45 50 Alquenilo C_2-C_6 se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que contiene al menos dos átomos de carbono y al menos un doble enlace e incluye alquenilo C_2-C_4 . Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 1-hexenilo, 2-metil-1-propenilo, 1,2-butadienilo, 1,3-pentadienilo, 1,4-pentadienilo y 1-hexadienilo. A menos que se indique lo contrario, alquenilo C_2-C_6 dentro de las definiciones de Q^1

y dentro de la definición de sustituyentes para R², puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más de los sustituyentes definidos en el presente documento.

Alquenileno C₂-C₆ se refiere a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que tiene un átomo de hidrógeno menos que alquenilo C₂-C₆ como se ha definido anteriormente. Ejemplos de alquenilo C₂-C₆ incluyen etenileno, propenileno y butenileno. A menos que se indique lo contrario, alquenileno C₂-C₆, dentro de las definiciones de Q¹, Q^{2a}, Q^{2b} y Q^{2c}, puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más de los sustituyentes definidos en el presente documento.

Alquinilo C₂-C₆ se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene al menos dos átomos de carbono y al menos un triple enlace. Ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo, propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo y 1-hexinilo. A menos que se especifique lo contrario, alquinilo C₂-C₆, dentro de las definiciones de Q¹ y dentro de la definición de sustituyentes para R², puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más de los sustituyentes definidos en el presente documento.

Alcoxi C₁-C₆ se refiere a un grupo o parte de un grupo que tiene un grupo alquilo -O-C_x-C_y según la definición de alquilo C_x-C_y anterior. Alcoxi C₁-C₆ contiene de 1 a 6 átomos de carbono e incluye C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Ejemplos de alcoxi C₁-C₆ incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, pentoxi y hexoxi. Alcoxi tal y como se emplea en esta memoria, 15 también se extiende a realizaciones en las que el o un átomo de oxígeno (por ejemplo, un solo átomo de oxígeno) está ubicado dentro de la cadena de alquilo, por ejemplo CH₂CH₂OCH₃ o CH₂OCH₃. Por lo tanto, el alcoxi puede unirse a través del carbono al resto de la molécula, por ejemplo, -CH₂CH₂OCH₃, o alternativamente, el alcoxi se une a través del oxígeno al resto de la molécula, pero el grupo alcoxi contiene otro átomo de oxígeno, por ejemplo, OCH₂CH₂OCH₃. A 20 menos que se especifique lo contrario, alcoxi C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₃ dentro de las definiciones de R^{1e}, R^{1f}, Q¹, y dentro de la definición de sustituyentes para R², puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más de los sustituyentes definidos en el presente documento. Ejemplos de alcoxi C₁-C₆ sustituido, por lo tanto, incluyen OCF₃, OCHF₂, OCH₂FC₃, CH₂CH₂OCH₃ y CH₂CH₂OCH₂CH₃.

El término "halógeno" o "halo" se refiere a átomos de cloro, bromo, flúor o yodo, en particular átomos de cloro o flúor.

25 El término "oxo" significa =O.

El término "amino" significa -NR'R" en donde cada uno de R' y R" representa independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃.

El término "amido" significa -C(O)NR'R" en donde cada uno de R' y R" representa independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃.

30 Para evitar dudas, se entenderá que los anillos de cicloalquilo, heterociclico, arilo y heteroarilo descritos en este documento y dentro de las definiciones de R², R⁸, anillo A, no incluyen ninguna estructura de anillo inestable o, en el caso de sistemas de anillos heteroarílicos y heterocíclicos, ningún enlace O-O, O-S o S-S. Los sistemas de anillos pueden ser monocíclicos o bicíclicos. Los sistemas de anillos bicíclicos incluyen sistemas de anillos en puente, condensados y espiro. Un sustituyente, si está presente, puede unirse a cualquier átomo del anillo adecuado que 35 puede ser un átomo de carbono o, en el caso de sistemas de anillo heteroarílico y heterocíclico, un heteroátomo. La sustitución en un anillo también puede incluir un cambio en el átomo del anillo en la posición de la sustitución. Por ejemplo, la sustitución en un anillo de fenilo puede incluir un cambio en el átomo del anillo en la posición de la sustitución de carbono a nitrógeno, lo que da como resultado un anillo de piridina.

40 "Cicloalquilo" se refiere a un anillo monocíclico no aromático, saturado o parcialmente insaturado, en el que todos los átomos del anillo son carbono, y que tiene el número de átomos del anillo que se indica. Por ejemplo, cicloalquilo C₃-C₁₀ se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico o bicíclico que contiene de 3 a 10 átomos de carbono. Ejemplos de cicloalquilo C₃-C₁₀ son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y decahidronaftalenilo. Los grupos cicloalquilo bicíclicos incluyen sistemas de anillos con puente tales como bicicloheptano y biciclooctano. A menos que se especifique lo contrario, cicloalquilo dentro de las definiciones de R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^{1f}, R², R⁸, puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más de los sustituyentes definidos en el 45 presente documento.

50 Un grupo/resto "arilo" se refiere a cualquier grupo hidrocarburo monocíclico o bicíclico que comprende al menos un grupo aromático y que tiene de 5 a 10 miembros de átomos de carbono en el anillo. Ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo y naftilo. Los anillos bicíclicos pueden ser anillos aromáticos condensados, en donde ambos anillos son aromáticos, por ejemplo, naftalenilo. Los grupos arilo preferidos son fenilo y naftilo, más preferiblemente fenilo. A menos que se especifique lo contrario, arilo dentro de las definiciones de R^{1e}, R^{1f}, R², R⁸, puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más de los sustituyentes definidos en el presente documento.

55 "Heteroarilo", tal y como se usa en el presente documento, significa un resto aromático poliinsaturado, monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene al menos uno y hasta 5 heteroátomos, particularmente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, y los átomos restantes del anillo son átomos de carbono, en combinaciones estables conocidas por el experto en la materia. Los átomos de nitrógeno y azufre del anillo heteroarílico se oxidan opcionalmente, y el(los) átomo(s) de nitrógeno se cuaternizan opcionalmente. Un anillo de heteroarilo puede ser un

5 solo anillo aromático o un anillo bicíclico condensado, en donde el sistema de anillo bicíclico puede ser aromático, o uno de los anillos condensados es aromático y el otro está al menos parcialmente saturado. En un ejemplo, un heteroarilo bicíclico es uno en el que todo el sistema de anillos condensados es aromático. Un heteroarilo bicíclico puede tener al menos un heteroátomo en cualquiera de los anillos condensados. Por ejemplo, un anillo bicíclico con un anillo aromático condensado con un anillo parcialmente saturado, puede contener al menos un heteroátomo en el anillo aromático o en el anillo parcialmente saturado. La fijación del anillo bicíclico al grupo del que es un sustituyente puede ser mediante un anillo que contiene heteroátomos o un anillo que solo contiene carbono. El punto de unión del heteroarilo al grupo del que es un sustituyente, puede ser a través de un átomo de carbono o un heteroátomo (por ejemplo, nitrógeno). En los casos en que el anillo A es un heteroarilo, el anillo es un anillo aromático y puede 10 condensarse con otro anillo aromático o parcialmente saturado. Ejemplos incluyen piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indolilo, indolizinilo, isoindolilo, indolinilo, purinilo, furazanilo, imidazolilo, indazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazinanilo, tetrazolinanilo, tiadiazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, tetrahidofuranilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, naftiridinilo, pteridinilo, pirazinilo, 4H-quinolizinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, 15 imidazopiridinilo, pirazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, indolinilo, isoindolinilo, triazinilo, dihidrofirimidinilo, quinoxalinilo y dihidrobenzoxazinilo. A menos que se especifique lo contrario, heteroarilo dentro de las definiciones de R^{1e}, R^{1f}, R², R⁸, puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más de los sustituyentes definidos en el presente documento.

20 "Heterociclico" o "heterocíclico" tal y como se usa en el presente documento para describir un anillo, significa a menos que se indique lo contrario, un anillo no aromático monocíclico saturado o parcialmente insaturado o un anillo bicíclico saturado o parcialmente insaturado, en donde el sistema de anillo bicíclico no es aromático, en donde el anillo monocíclico o bicíclico tiene, por ejemplo, de 3 a 10 miembros, en donde al menos un miembro y hasta 5 miembros, particularmente 1, 2 o 3 miembros del anillo son heteroátomos seleccionados, por ejemplo, entre N, O y S y los átomos restantes del anillo son átomos de carbono, en combinaciones estables conocidas por los expertos en la técnica. Los átomos de nitrógeno y azufre del anillo heterocíclico se oxidan opcionalmente, y los átomos de nitrógeno se 25 cuaternizan opcionalmente. Tal y como se usa en el presente documento, el anillo heterocíclico puede ser un anillo condensado con otro sistema de anillos para formar un biciclo, es decir, uno o dos de los carbonos del anillo heterocíclico son comunes a un sistema de anillos adicional. En los casos en los que el heterociclico es un anillo bicíclico, el segundo anillo puede ser aromático, p. ej., ej., un fenilo, piridilo, pirazolilo condensado o similar. El heterociclico puede estar unido mediante carbono o un heteroátomo al resto de la molécula y, en los casos en que el 30 heterociclico es un anillo bicíclico, el enlace puede ser a través del anillo que contiene heteroátomos o el anillo condensado. El heterociclico del anillo A es un anillo monocíclico o bicíclico de 5 a 11 miembros. Cuando el anillo A es bicíclico, el segundo anillo (es decir, la porción que no incluye -NH-C(O)-) puede ser aromático, p. ej., fenilo o piridinilo condensado. Cuando el anillo A es bicíclico, generalmente cualquier otro sustituyente estará en el segundo anillo. Ejemplos de grupos heterociclico incluyen azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo, diazepanilo, dihidrofuranilo 35 (por ejemplo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrofuranilo), dioxolanilo, morfolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tiomorfolinilo, dihidropiranilo (por ejemplo, 3,4-dihidropiranilo, 3,6-dihidropiranilo), homopiperazinilo, dioxanilo, hexahidropirimidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, 4H-quinolizinilo, quinuclidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tiazolidinilo, benzopiranilo, tetrahydroquinolinilo, dihidrobenzoxazinilo y tetrahidroisoquinolinilo. Ejemplos de anillo heterociclico A incluyen piperidin-2-ona, indolin-2-40 ona, piperazin-2-ona, pirrolidin-2-ona, 3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, 1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona, 3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona, 1,5-dihidrobenzo[e][1,4]oxazepin-2(3H)-ona, 3,4-dihidro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona, 3,4-dihidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona, 3,4-dihidro-1,7-naftiridin-2(1H)-ona, 3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona y 3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona y 1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4-ona. A menos que se 45 especifique lo contrario, heterociclico dentro de las definiciones de R² y R⁸, puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más de los sustituyentes definidos en el presente documento. Ejemplos de anillos de heterociclico sustituidos incluyen 4,5-dihidro-1H-maleimido, tetrametilensulfóxido e hidantoinilo. El anillo A de heterociclo monocíclico o bicíclico puede estar opcionalmente sustituido como se describe en este documento.

"Opcionalmente sustituido" aplicado a cualquier grupo significa que dicho grupo puede, si se desea, estar sustituido con uno o más sustituyentes (p. ej., 1, 2, 3 o 4 sustituyentes) que pueden ser iguales o diferentes.

- 50 Ejemplos de sustituyentes adecuados para alquilo C₁-C₆ "sustituido" y "opcionalmente sustituido" (incluyendo alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₃ y alquilo C₁-C₂) y alcoxi C₁-C₆ (incluyendo alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₂) y alquenilo C₂-C₆ (incluyendo alquenilo C₂-C₄) y alquinilo C₂-C₆ (incluyendo alquinilo C₂-C₄) dentro de las definiciones de R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^{1f}, R³, R⁴, R^{4a}, R⁶, R⁷, R^{7a}, Q¹, y dentro de la definición de sustituyentes para R², y C₁-C₆ alquileno (incluyendo C₁-C₃ alquileno) y C₂-C₆ alquenileno dentro de las definiciones de R⁵, Q¹, Q^{2a}, Q^{2b} y Q^{2c}, incluyen halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF₅ (un mimético conocido de nitro), en particular, halógeno (preferiblemente flúor o cloro), hidroxilo y ciano. Otros sustituyentes adecuados incluyen amido, alquilamino C₁-3, alquenilamino C₂-6, dialquilamino C₁-C₃, acilamino C₁-C₃, diacilamino C₁-C₃, carboxi, alcoxcarbonilo C₁-C₃, carboxamidilo, carbamoilo, monocarbamoilo C₁-3, dicarbamoilo C₁-3 en donde cualquier resto hidrocarbilo puede estar sustituido por halógeno, p. ej., flúor, hidroxilo, ciano, amino, nitro o SF₅ (un mimético conocido de nitro).
- 55 Ejemplos de sustituyentes adecuados para anillos "sustituidos" y "opcionalmente sustituidos", es decir, anillos de cicloalquilo, heterociclico, arilo y heteroarilo, dentro de las definiciones de R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^{1f}, R², R⁸, anillo A, incluyen halógeno, ciano, oxo, nitro, amino, hidroxi, alquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₃, arilo, heteroarilo, heterociclico, cicloalquilo C₃-C₆, amino, alquilamino C₁-3, alquenilamino C₂-6, dialquilamino C₁-C₃, acilamino

C₁-C₃, diacilamino C₁-C₃, carboxi, alcoxcarbonilo C₁-C₃, carboxamidilo, carbamoilo, monocarbamoilo C₁₋₃, dicarbamoilo C₁₋₃ o cualquiera de los anteriores en los que un resto hidrocarbilo está sustituido por halógeno, p. ej., flúor, hidroxilo, ciano, amino, nitro o SF₅.

5 Ejemplos de sustituyentes adecuados para anillos "sustituidos" y "opcionalmente sustituidos" incluyen, en particular, flúor, cloro, oxo, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, amino, amido, heterociclico, cicloalquilo, heteroarilo o arilo, en donde el alquilo o alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno, dos o tres) sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF₅.

10 Los grupos sustituidos incluyen, por ejemplo, Br, Cl, F, CN, Me, Et, Pr, t-Bu, OMe, OEt, OPr, C(CH₃)₃, CH(CH₃)₂, FC₃, OFC₃, C(O)NHCH₃, ciclopropilo, fenilo, etc. En el caso de grupos arilo, las sustituciones pueden ser en forma de anillos de átomos de carbono adyacentes en el anillo arilo, por ejemplo, acetales cíclicos como O-CH₂-O.

15 En los grupos que contienen un átomo de oxígeno, como hidroxi y alcoxi, el átomo de oxígeno se puede reemplazar con azufre para formar grupos tales como tio (SH) y tio-alquilo (S-alquilo). Por lo tanto, los sustituyentes opcionales incluyen grupos tales como S-metilo. En los grupos tioalquilo, el átomo de azufre puede oxidarse aún más para formar un sulfóxido o una sulfona y, por lo tanto, los sustituyentes opcionales incluyen grupos como S(O)-alquilo y S(O)₂-alquilo.

20 15 El término "tratar" o "tratar" o "tratamiento" incluye la profilaxis y los medios para mejorar, aliviar los síntomas, eliminar la causa de los síntomas ya sea de forma temporal o permanente, o para prevenir o retrasar la aparición de los síntomas del trastorno o estado mencionado. Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de seres humanos y animales no humanos.

25 20 La dosis del compuesto es aquella cantidad eficaz para prevenir la aparición de los síntomas del trastorno o para tratar algunos síntomas del trastorno que sufre el paciente. Por "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" o "dosis eficaz" se entiende la cantidad suficiente para provocar los efectos farmacológicos o terapéuticos deseados, proporcionando como resultado una prevención o un tratamiento eficaz del trastorno. La prevención del trastorno se manifiesta retrasando la aparición de los síntomas del trastorno en un grado clínicamente significativo. El tratamiento del trastorno se manifiesta por una disminución de los síntomas asociados con el trastorno o una mejora de la recurrencia de los síntomas del trastorno.

30 25 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen, entre otras, sales de adición (por ejemplo, fosfatos, nitratos, sulfatos, boratos, acetatos, maleatos, citratos, fumaratos, succinatos, metanosulfonatos, benzoatos, salicilatos e hidrohaluros), sales derivadas de bases orgánicas (como litio, potasio y sodio), sales de aminoácidos (como glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, cisteína, metionina y prolina), bases inorgánicas (como trietilamina, hidróxido, colina, tiamina y N-N'-diacetiletilendiamina). Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, sales de amonio sustituido y sales de aluminio. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio cuaternario de los compuestos de la invención.

35 30 Los métodos generales para la producción de sales son bien conocidos por el experto en la materia. Esas sales pueden formarse por medios convencionales, por ejemplo, por reacción de un ácido libre o una forma de base libre de un compuesto con uno o más equivalentes de un ácido o base apropiados, opcionalmente en un disolvente, o en un medio en el que la sal es insoluble, seguido de la eliminación de dicho disolvente, o dicho medio, usando técnicas convencionales (por ejemplo, al vacío, por liofilización o por filtración). Las sales también se pueden preparar intercambiando un contráño de un compuesto en forma de sal con otro contráño, por ejemplo, utilizando una resina de intercambio iónico adecuada.

40 40 Cuando los compuestos de la invención existen en diferentes formas enantioméricas y/o diastereoisoméricas, la invención se refiere a estos compuestos preparados como mezclas de isómeros o racematos, ya sea presentes en una forma ópticamente pura o como mezclas con otros isómeros. Los enantiómeros difieren solo en su capacidad para rotar la luz polarizada en un plano en cantidades iguales, en direcciones opuestas y se indican como formas (+)/(S) o (-)/(R) respectivamente. Los enantiómeros o isómeros individuales pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica, como resolución óptica de productos o intermedios (por ejemplo, separación cromatográfica quiral, por ejemplo, HPLC quiral o un enfoque de síntesis asimétrica). De forma similar, cuando los compuestos de la invención existen como formas tautoméricas alternativas, p. ej., ceto/enol, amida/ácido imídico, la invención se refiere a los tautómeros individuales de forma aislada, así como a mezclas de los tautómeros en todas las proporciones.

Isótopos

50 50 Los compuestos descritos en este documento pueden contener una o más sustituciones isotópicas, y una referencia a un elemento particular incluye dentro de su alcance todos los isótopos del elemento. Por ejemplo, una referencia a hidrógeno incluye dentro de su alcance ¹H, ²H (D) y ³H (T). Asimismo, las referencias a carbono y oxígeno incluyen dentro de su alcance respectivamente ¹²C, ¹³C y ¹⁴C y ¹⁶O y ¹⁸O. Ejemplos de isótopos incluyen ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ³⁶Cl, ¹⁸F, ¹²³I, ¹²⁵I, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²P y ³⁵S.

55 55 De manera análoga, una referencia a un grupo funcional particular también incluye dentro de su alcance las variaciones isotópicas, a menos que el contexto indique lo contrario. Por ejemplo, una referencia a un grupo alquilo tal como un grupo etilo, también cubre variaciones en las que uno o más de los átomos de hidrógeno en el grupo está en forma de

un isótopo de deuterio o tritio, p. ej., tal como en un grupo etilo en el que los cinco átomos de hidrógeno están en forma isotópica de deuterio (un grupo perdeuteroetilo).

Los isótopos pueden ser radiactivos o no radiactivos. En una realización, los compuestos no contienen isótopos radiactivos. Esos compuestos son los preferidos para uso terapéutico. Sin embargo, en otra realización, los compuestos pueden contener uno o más radioisótopos. Los compuestos que contienen esos radioisótopos pueden ser útiles en un contexto de diagnóstico.

Ciertos compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos radiactivos, es decir, ³H y ¹⁴C son particularmente útiles para este propósito de cara a su facilidad para la incorporación y rapidez de los medios de detección. Sustitución con isótopos más pesados, es decir, ²H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas derivadas de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, incrementar la semivida *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos y, por lo tanto, puede ser preferible en algunas circunstancias. Una sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O y ¹³N, puede ser útil en estudios de topografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor. Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) generalmente se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos y preparaciones acompañantes, usando un reactivo marcado isotópicamente en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Formas cristalinas y amorphas

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma cristalina o amorfica y algunas de las formas cristalinas pueden existir como polimorfos, que están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Las formas polimórficas de los compuestos de fórmula (I) se pueden caracterizar y diferenciar usando varias técnicas analíticas convencionales, que incluyen, entre otras, espectros infrarrojos, espectros Raman, difracción de rayos X en polvo, calorimetría diferencial de barrido, análisis termogravimétrico y resonancia magnética nuclear en estado sólido.

Por consiguiente, en realizaciones adicionales, la invención proporciona un compuesto según cualquiera de las realizaciones descritas, en forma cristalina. El compuesto puede ser de 50% a 100% cristalino, y más particularmente es al menos 50% cristalino, o al menos 60% cristalino, o al menos 70% cristalino, o al menos 80% cristalino, o al menos 90% cristalino, o al menos 95% cristalino, o al menos 98% cristalino, o al menos 99% cristalino, o al menos 99,5% cristalino, o al menos 99,9% cristalino, por ejemplo, 100% cristalino. El compuesto puede estar alternativamente en forma amorfica.

La invención descrita en el presente documento se refiere a todas las formas cristalinas, solvatos e hidratos de cualquiera de los compuestos descritos, independientemente de cómo se preparen. En la medida en que cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento tenga centros ácidos o básicos tales como carboxilatos o grupos amino, todas las formas de sal de dichos compuestos se incluyen en el presente documento. En el caso de usos farmacéuticos, la sal debe considerarse como una sal farmacéuticamente aceptable.

La invención se refiere a cualquier solvato de los compuestos y sus sales. Los solvatos preferidos son solvatos formados por la incorporación en la estructura de estado sólido (por ejemplo, estructura cristalina) de los compuestos de la invención de moléculas de un disolvente no tóxico farmacéuticamente aceptable (denominado en adelante disolvente solvatante). Ejemplos de tales disolventes incluyen agua, alcoholes (tales como etanol, isopropanol y butanol) y dimetilsulfóxido. Los solvatos se pueden preparar recristalizando los compuestos de la invención con un disolvente o una mezcla de disolventes que contengan el disolvente solvatante. Se puede determinar si se ha formado o no un solvato en cualquier caso dado, sometiendo los cristales del compuesto a análisis usando técnicas bien conocidas y convencionales, tales como análisis termogravimétrico (TGE), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y cristalográfia de rayos X.

Los solvatos pueden ser solvatos estequiométricos o no estequiométricos. Los solvatos particulares pueden ser hidratos, y ejemplos de hidratos incluyen hemihidratos, monohidratos y dihidratos. Para una descripción más detallada de los solvatos y los métodos utilizados para producirlos y caracterizarlos, véase Bryn et al., Solid-State Chemistry of Drugs, segunda edición, publicado por SSCI, Inc de West Lafayette, IN, EE.UU., 1999, ISBN 0-967-06710-3.

La descripción incluye derivados farmacéuticamente funcionales de compuestos tal y como se definen en el presente documento, incluidos derivados de éster y/o derivados que tienen, o proporcionan, la misma función y/o actividad biológica que cualquier compuesto relevante de la invención.

El término "profármaco" de un compuesto relevante, incluye cualquier compuesto que, después de la administración oral o parenteral, se metaboliza *in vivo* para formar ese compuesto en una cantidad detectable experimentalmente y dentro de un tiempo predeterminado (por ejemplo, dentro de un intervalo de dosificación de entre 6 y 24 horas (es decir, una a cuatro veces al día).

Los profármacos de los compuestos se pueden preparar modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto, de tal manera que se escinden las modificaciones *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un sujeto mamífero. Las modificaciones generalmente se logran sintetizando el compuesto original con un sustituyente

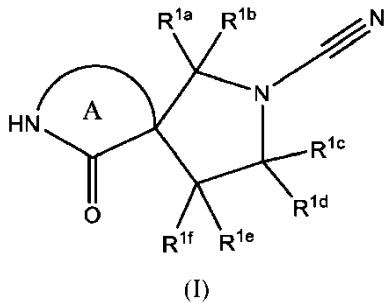
de profármaco. Los profármacos incluyen compuestos en los que un grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxilo o carbonilo en un compuesto está unido a cualquier grupo que pueda escindirse *in vivo* para regenerar el grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxilo o carbonilo libre, respectivamente.

Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, ésteres y carbamatos de grupos funcionales hidroxilo, grupos éster de grupos funcionales carboxilo, derivados de N-acilo y bases de N-Mannich. Se puede encontrar una información general sobre profármacos, p. ej., en Bundgaard, H. "Design of Prodrugs" p. 1-92, Elsevier, Nueva York-Oxford (1985).

Los compuestos de la invención pueden metabolizarse *in vivo*. El término 'metabolitos' se refiere a todas las moléculas obtenidas a partir de cualquiera de los compuestos según la presente invención en una célula u organismo, preferiblemente mamífero. Preferiblemente, el término se refiere a moléculas que difieren de cualquier molécula que está presente en cualquier célula u organismo de ese tipo en condiciones fisiológicas.

Un tratamiento definido en el presente documento se puede aplicar como una terapia única que puede implicar, además de los compuestos de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Además, los compuestos de fórmula (I) también se pueden usar en combinación con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento de afecciones asociadas con el cáncer, que incluyen agentes terapéuticos de molécula pequeña o agentes terapéuticos basados en anticuerpos.

De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I)



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} y R^{1d} cada uno representa independientemente hidrógeno o un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;
 R^{1e} y R^{1f} cada uno representa independientemente hidrógeno, flúor, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

el anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5 a 11 miembros que puede estar opcionalmente sustituido con uno a cuatro -Q¹-(R²)_n, en donde cada -Q¹-(R²)_n es igual o diferente y en donde: n es 0 o 1;

Q^1 representa halógeno, ciano, oxo, nitro, hidroxilo, -SR³, -NR³R⁴, -CONR³R⁴, -NR³COR⁴, -NR³CONR⁴R^{4a}, -COR³, -C(O)OR³, -SO₂R³, -SO₂NR³R⁴, -NR³SO₂R⁴, NR³SO₂NR⁴R^{4a}, -NR³C(O)OR⁴, -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, -alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, un enlace covalente, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, -OR⁵, -SO-, -SO₂-, -CO-, -C(O)O-, -alquilen C₀-C₃-CONR³-alquieno C₀-C₃, -alquilen C₀-C₃-NR³-alquieno C₀-C₃, -alquilen C₀-C₃-NR³CO-alquieno C₀-C₃, -alquilen C₀-C₃-NR³CONR⁴-alquieno C₀-C₃, -SO₂NR³, -NR³SO₂-, -NR³SO₂NR⁴-, -NR³C(O)O-, -NR³C(O)OR⁵-, -alquieno C₁-C₆ opcionalmente sustituido o alquenileno C₂-C₆ opcionalmente sustituido;

R^2 representa un anillo heterocíclico, cicloalquilo, heteroarilo o arilo de 3 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano, oxo, nitro, hidroxilo -SR⁶, -NR⁶R⁷, -CONR⁶R⁷, -NR⁶COR⁷, -NR⁶CONR⁷R^{7a}, -COR⁶, -C(O)OR⁶, -SO₂R⁶, -SO₂NR⁶R⁷, -NR⁶SO₂R⁷, NR⁶SO₂NR⁷R^{7a}, -NR⁶C(O)OR⁷, -alquilo C₁-C₆, -alcoxi C₁-C₆, -alquenilo C₂-C₆, -alquinilo C₂-C₆, -Q^{2a}-R⁸, -Q^{2b}-NR⁶CONR⁷R^{7a}, -Q^{2b}-NR⁶CONR⁷-Q^{2c}-R⁸, -Q^{2b}-NR⁶R⁷, -Q^{2b}-NR⁶Q^{2c}-R⁸, -Q^{2b}-COR⁶, -Q^{2b}-CO-Q^{2c}-R⁸, -Q^{2b}-NR⁶COR⁷, -Q^{2b}-NR⁶CO-Q^{2c}-R⁸, -Q^{2b}-NR⁶C(O)OR⁷, -Q^{2b}-NR⁶C(O)OQ^{2c}-R⁸, -Q^{2b}-SO₂R⁶, -Q^{2b}-SO₂Q^{2c}-R⁸, -Q^{2b}-CONR⁶R⁷, -Q^{2b}-CONR⁶Q^{2c}-R⁸, -Q^{2b}-CO₂R⁶, -Q^{2b}-CO₂Q^{2c}-R⁸, -Q^{2b}-SO₂NR⁶R⁷, -Q^{2b}-SO₂NR⁶Q^{2c}-R⁸, -Q²-NR⁶SO₂R⁷, -Q²-NR⁶SO₂Q^{2c}-R⁸, -Q^{2b}-NR⁶SO₂NR⁷-Q^{2c}-R⁸;

en donde dicho cicloalquilo es un anillo no aromático monocíclico saturado o parcialmente insaturado;

Q^{2a} representa un enlace covalente, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, -SO-, -SO₂-, -CO-, alquieno C₁-C₆ opcionalmente sustituido o alquenileno C₂-C₆ opcionalmente sustituido;

Q^{2b} y Q^{2c} cada uno representa independientemente un enlace covalente, alquieno C₁-C₆ opcionalmente sustituido o alquenileno C₂-C₆ opcionalmente sustituido

R³, R⁴ y R^{4a} cada uno representa independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

R⁵ representa alquieno C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

R⁶, R⁷ y R^{7a} cada uno representa independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

R⁸ representa heterociclo de 3 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, arilo de 5 a 10 miembros o cicloalquilo de 3 a 10 miembros; en donde dicho cicloalquilo es un anillo no aromático monocíclico saturado o parcialmente insaturado; y

en donde los grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, alquieno y alquenileno de R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^{1f}, R², R³, R⁴, R^{4a}, R⁵, R⁶, R⁷, R^{7a}, Q¹, Q^{2a}, Q^{2b} y Q^{2c}, están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF₅.

10 R^{1a} puede representar hidrógeno. R^{1a} puede representar alquilo C₁-C₆. R^{1a} puede representar hidrógeno o alquilo C₁-C₃, por ejemplo, metilo o etilo. Cuando R^{1a} representa alquilo C₁-C₆, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e} y R^{1f} puede representar cada uno hidrógeno. El alquilo puede estar sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF₅, en particular flúor.

15 R^{1b} puede representar hidrógeno. R^{1b} puede representar alquilo C₁-C₆. R^{1b} puede representar hidrógeno o alquilo C₁-C₃, por ejemplo, metilo o etilo. Cuando R^{1b} representa alquilo C₁-C₆, R^{1a}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e} y R^{1f} puede representar cada uno hidrógeno. El alquilo puede estar sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF₅, en particular flúor.

20 R^{1c} puede representar hidrógeno. R^{1c} puede representar alquilo C₁-C₆. R^{1c} puede representar hidrógeno o alquilo C₁-C₃, por ejemplo, metilo o etilo. Cuando R^{1c} representa alquilo C₁-C₆, R^{1a}, R^{1b}, R^{1d}, R^{1e} y R^{1f} puede representar cada uno hidrógeno. El alquilo puede estar sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF₅, en particular flúor.

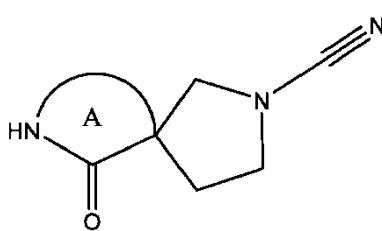
25 R^{1d} puede representar hidrógeno. R^{1d} puede representar alquilo C₁-C₆. R^{1d} puede representar hidrógeno o alquilo C₁-C₃, por ejemplo, metilo o etilo. Cuando R^{1d} representa alquilo C₁-C₆, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1e} y R^{1f} puede representar cada uno hidrógeno. El alquilo puede estar sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF₅, en particular flúor.

30 R^{1e} puede representar hidrógeno, flúor, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido. El alquilo y el alcoxi pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF₅. R^{1e} puede representar hidrógeno, flúor, alquilo C₁-C₃ sustituido o no sustituido alcoxi C₁-C₃ sustituido o no sustituido. R^{1e} puede representar hidrógeno o metilo. R^{1e} puede representar hidrógeno. R^{1e} puede representar flúor. R^{1e} puede representar metilo. R^{1e} puede representar metoxi. R^{1e} puede representar CF₃. R^{1e} puede representar OCF₃. Cuando R^{1e} representa flúor, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} y R^{1f} puede representar cada uno hidrógeno.

35 R^{1f} puede representar hidrógeno, flúor, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido. El alquilo y el alcoxi pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF₅. R^{1f} puede representar hidrógeno, flúor, alquilo C₁-C₃ sustituido o no sustituido alcoxi C₁-C₃ sustituido o no sustituido. R^{1f} puede representar hidrógeno o metilo. R^{1f} puede representar hidrógeno. R^{1f} puede representar flúor. R^{1f} puede representar metilo. R^{1f} puede representar metoxi. R^{1f} puede representar CF₃. R^{1f} puede representar OCF₃. Cuando R^{1f} representa flúor, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} y R^{1e} cada uno puede representar hidrógeno.

40 Cuando R^{1e} es hidrógeno, R^{1f} puede representar hidrógeno, flúor, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido.

Los compuestos pueden estar en una forma en la que R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e} y R^{1f} cada uno representa hidrógeno. En tales casos, los compuestos pueden tener la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde el anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5 a 11 miembros que además puede estar opcionalmente sustituido.

El anillo A puede ser monocíclico o bicíclico. Cuando el anillo es bicíclico, el segundo anillo (es decir, el anillo que no está directamente fijado al anillo de pirrolidina) puede ser aromático, saturado o puede estar parcialmente saturado. Preferiblemente, el segundo anillo es aromático.

5 El anillo A representa un anillo heterocíclico de 5 a 11 miembros (por ejemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros) que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro) de $-Q^1-(R^2)_n$.

El anillo A puede representar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro) de $-Q^1(R^2)_n$.

10 Alternativamente, el anillo A puede representar un anillo heterocíclico bicíclico condensado de 9, 10 u 11 miembros que puede estar además opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro) de $-Q^1(R^2)_n$.

El anillo A puede comprender uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) heteroátomos además del nitrógeno de la amida, en donde el o los heteroátomos adicionales se seleccionan independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En particular, el anillo A puede comprender además uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre nitrógeno 15 y oxígeno. Cuando el anillo A es un anillo bicíclico, los heteroátomos adicionales pueden estar en el primer anillo (es decir, el anillo que contiene $-NH-C(O)-$) y/o en el segundo anillo (es decir, la porción del anillo condensado que no contiene $-NH-C(O)-$).

20 El anillo A puede seleccionarse entre piperidin-2-ona, indolin-2-ona, piperazin-2-ona, pirrolidin-2-ona, 3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, 1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona, 3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona, 1,5-dihidrobenzo[e][1,4]oxazepin-2(3H)-ona, 3,4-dihidro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona, 3,4-dihidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona, 3,4-dihidro-1,7-naftiridin-2(1H)-ona, 3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona y 3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona y 1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4-ona.

25 Más particularmente, el anillo A se selecciona a partir de pirrolidin-2-ona, piperazin-2-ona, 3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, 1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona, 3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona, 1,5-dihidrobenzo[e][1,4]oxazepin-2(3H)-ona y 1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4-ona.

En todos los casos descritos en este documento, el anillo A puede sustituirse adicionalmente con uno o más $-Q^1-(R^2)_n$ en donde cada aparición de $-Q^1-(R^2)_n$ es igual o diferente, y en donde:

n es 0 o 1;

30 Q¹ representa halógeno, ciano, oxo, nitro, hidroxilo, $-SR^3$, $-NR^3R^4$, $-CONR^3R^4$, $-NR^3COR^4$, $-NR^3CONR^4R^{4a}$, $-COR^3$, $-C(O)OR^3$, $-SO_2R^3$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NR^3SO_2R^4$, $NR^3SO_2NR^4R^{4a}$, $-NR^3C(O)OR^4$, -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, -alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, un enlace covalente, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, $-OR^5$, $-SO$, $-SO_2$, $-CO$, $-C(O)O$, -alquilen C₀-C₃-CONR³-alquieno C₀-C₃, -alquilen C₀-C₃-NR³, -alquieno C₀-C₃, -alquilen C₀-C₃-NR³CO-alquieno C₀-C₃, -alquilen C₀-C₃-NR³CONR⁴-alquieno C₀-C₃, $-SO_2NR^3$, $-NR^3SO_2$, $-NR^3SO_2NR^4$, $-NR^3C(O)O$, $-NR^3C(O)OR^5$, -alquieno C₁-C₆ 35 opcionalmente sustituido o -alquenileno C₂-C₆ opcionalmente sustituido;

R³, R⁴ y R^{4a} cada uno representa independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; y

R⁵ representa alquieno C₁-C₆ opcionalmente sustituido.

Cuando n es 1, R² representa un anillo heterocíclico, cicloalquilo, heteroarilo o arilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido (cuando n es 0, Q¹ está presente y R² está ausente).

40 El anillo A puede sustituirse además con uno, dos, tres o cuatro de $-Q^1-(R^2)_n$. La sustitución se suma a la sustitución oxo que forma parte de la amida.

En particular, el anillo A no puede sustituirse más o puede sustituirse con uno, dos o tres de $-Q^1-(R^2)_n$. El anillo A puede sustituirse además con uno o dos de $-Q^1-(R^2)_n$. Cada aparición de $-Q^1-(R^2)_n$ puede ser igual o diferente. Alternativamente, el anillo A se puede sustituir adicionalmente con uno de $-Q^1-(R^2)_n$. Q¹, R² y n son como se definen en este documento. En ciertos casos, el anillo A no puede sustituirse adicionalmente.

45 En ciertas realizaciones, el anillo A está sustituido con un anillo adicional opcionalmente sustituido, es decir, el anillo A está sustituido con uno o más restos $-Q^1-(R^2)_n$, en donde n es 1 para al menos uno de los restos. Generalmente, el anillo A solo se sustituirá con un resto $-Q^1-(R^2)_n$, en donde n es 1, es decir, el anillo A solo se sustituirá con un anillo, que puede ser además de otros sustituyentes que no sean del anillo.

50 En todos los casos descritos en este documento, Q¹ puede seleccionarse a partir de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro o bromo), ciano, oxo, nitro, hidroxilo, $-SR^3$ (por ejemplo, tiol), $-NR^3R^4$ (por ejemplo, amino o N,N-dimetilamino), $-CONR^3R^4$ (por ejemplo, amido), $-NR^3COR^4$ (N-acetilo), $-NR^3CONR^4R^{4a}$, $-COR^3$ (por ejemplo, acetilo), $-C(O)OR^3$ (por

ejemplo, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo), $-\text{SO}_2\text{R}^3$ (p. ej., metilsulfonilo), $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ (por ejemplo, dimetilaminosulfonilo), $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{R}^4$, $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^{4a}$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido (por ejemplo, propilo, isobutilo o terc-butilo), -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo o etilo), -alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido, -alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido, -alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido, un enlace covalente, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, $-\text{OR}^5$, $-\text{SO}$, $-\text{SO}_2$, $-\text{CO}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$, -alquilen $\text{C}_0\text{-C}_3$ - CONR^3 -alquieno $\text{C}_0\text{-C}_3$, -alquilen $\text{C}_0\text{-C}_3\text{-NR}^3$ -alquieno $\text{C}_0\text{-C}_3$ (por ejemplo, metilamino), -alquilen $\text{C}_0\text{-C}_3\text{-NR}^3\text{CO}$ -alquieno $\text{C}_0\text{-C}_3$, $-\text{NR}^3\text{CONR}^4$, $-\text{SO}_2\text{NR}^3$, $-\text{NR}^3\text{SO}_2$, $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{NR}^4$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{O}$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{O}^5$, -alquieno $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metileno o etileno) o -alquenileno $\text{C}_2\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido (por ejemplo, vinilo), en donde R^3 , R^4 , R^{4a} y R^5 son como se han definido anteriormente.

- 5 10 En una realización, Q^1 se selecciona a partir de halógeno, ciano, oxo, nitro, hidroxilo, $-\text{SR}^3$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{COR}^4$, $-\text{NR}^3\text{CONR}^4\text{R}^{4a}$, $-\text{COR}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, $-\text{SO}_2\text{R}^3$, $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^{4a}$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido, -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$ opcionalmente sustituido, -alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido, -alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido, -alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido, un enlace covalente, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, $-\text{OR}^5$, $-\text{SO}$, $-\text{SO}_2$, $-\text{CO}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$, $-\text{CONR}^3$, $-\text{NR}^3$, $-\text{NR}^3\text{CO}$, $-\text{NR}^3\text{CONR}^4$, $-\text{SO}_2\text{NR}^3$, $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{NR}^4$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{O}$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{O}^5$, -alquieno $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido o -alquenileno $\text{C}_2\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido, en donde R^3 , R^4 , R^{4a} y R^5 son como se han definido anteriormente.
- 15

Cuando n es 0, el anillo A puede sustituirse por uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes Q^1 seleccionados independientemente a partir de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro o bromo), ciano, oxo, nitro, hidroxilo, $-\text{SR}^3$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{4a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}^3$, $-\text{SO}_2\text{R}^3$, $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^{4a}$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, -alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, -alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ o -alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, en donde alquilo, alcoxi, alquenilo o alquinilo pueden estar sustituidos o no sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF_5 , y en donde R^3 , R^4 , R^{4a} y R^5 son como se han definido anteriormente.

En particular, cuando n es 0, Q^1 puede representar oxo, metilo, etilo, CF_3 , metoxi, halógeno (por ejemplo, flúor o cloro), $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$, en donde R^3 y R^4 cada uno representa independientemente hidrógeno o metilo.

- 25 20 25 En ejemplos particulares, n es 0 y el anillo A representa un anillo heterociclico de 5 o 6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes Q^1 seleccionados independientemente a partir de halógeno (por ejemplo, flúor o cloro), oxo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ opcionalmente sustituido con uno o más flúor, p. ej., FC_3 .

30 35 Alternativamente, n es 0 y el anillo A representa un anillo heterociclico de 9 o 10 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes Q^1 seleccionados independientemente a partir de halógeno (por ejemplo, flúor o cloro), alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, en donde el alquilo o el alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más flúor, p. ej., FC_3 , o $\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ en donde R^3 y R^4 cada uno representa independientemente hidrógeno y metilo.

35 40 Cuando n es 1, Q^1 es un enlace covalente o un enlazador seleccionado a partir de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, $-\text{OR}^5$, $-\text{SO}$, $-\text{SO}_2$, $-\text{CO}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$, -alquilen $\text{C}_0\text{-C}_3\text{-CONR}^3$ -alquieno $\text{C}_0\text{-C}_3$, -alquilen $\text{C}_0\text{-C}_3\text{-NR}^3$ -alquieno $\text{C}_0\text{-C}_3$, -alquilen $\text{C}_0\text{-C}_3\text{-NR}^3\text{CO}$ -alquieno $\text{C}_0\text{-C}_3$, $-\text{NR}^3\text{CONR}^4$, $-\text{SO}_2\text{NR}^3$, $-\text{NR}^3\text{SO}_2$, $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{NR}^4$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{O}$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, -alquieno $\text{C}_1\text{-C}_6$ o -alquenileno $\text{C}_2\text{-C}_6$, en donde el alquieno o el alquenileno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF_5 , y en donde R^3 , R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente.

- 45 50 40 En particular, cuando n es 1, Q^1 puede seleccionarse a partir de un enlace covalente o un enlazador seleccionado a partir de un enlace covalente, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, $-\text{OR}^5$, $-\text{SO}$, $-\text{SO}_2$, $-\text{CO}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$, $-\text{CONR}^3$, $-\text{NR}^3$, $-\text{NR}^3\text{CO}$, $-\text{NR}^3\text{CONR}^4$, $-\text{SO}_2\text{NR}^3$, $-\text{NR}^3\text{SO}_2$, $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{NR}^4$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{O}$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, -alquieno $\text{C}_1\text{-C}_6$ o -alquenileno $\text{C}_2\text{-C}_6$, en donde el alquieno o alquenileno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF_5 , y en donde R^3 , R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente.

55 50 En particular, cuando n es 1, Q^1 es un enlace covalente o alquieno $\text{C}_1\text{-C}_6$, p. ej., alquieno $\text{C}_1\text{-C}_3$, en donde el alquieno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF_5 .

50 Se prefiere que el anillo A se sustituya con otro anillo directamente o a través de un enlazador, es decir, el anillo A se sustituye con al menos un $-\text{Q}^1\text{-(R}^2\text{)}_n$ en donde n es 1.

55 En todos los casos aquí descritos, R^2 representa un anillo heterociclico, cicloalquilo, heteroarilo o arilo de 3 a 10 miembros. R^2 puede seleccionarse a partir de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, decahidronaftalenilo, fenilo, naftilo, naftalenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, indolilo, indolizinilo, isoindolilo, indolinilo, purinilo, furazanilo, imidazolilo, indazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, naftiridinilo, pteridinilo, pirazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, imidazopiridinilo, pirazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, isoindolinilo, triazinilo, dihidrofuranilo, quinoxalinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo, diazepanilo, dihidrofuranilo (por ejemplo,

2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrofuranilo), dioxolanilo, morfolinilo, oxazolidinilo, oxazinanilo, indolinilo, isoindolinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tiomorfolinilo, dihidropiranilo (p. ej., 3,4-dihidropiranilo, 3,6-dihidropiranilo), homopiperazinilo, dioxanilo, hexahidropirimidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, 4H-quinolizinilo, quinuclidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tiazolidinilo, benzopiranilo, tetrahidroquinolinilo, dihidrobenzoxazinilo y tetrahidrobenzoxazinilo.

5 R^2 puede representar un anillo heterocíclico, cicloalquilo, heteroarilo o arilo monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido.

Alternativamente, R^2 puede representar un anillo heterocíclico, cicloalquilo, heteroarilo o arilo bicíclico de 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido.

10 En particular, R^2 se selecciona a partir de fenilo, pirazolilo, indazolilo, piridinilo, benzotiazolilo y pirimidinilo. Más particularmente, R^2 es fenilo.

15 En todos los casos aquí descritos, R^2 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano, oxo, nitro, hidroxilo, SR^6 , $-NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$, $-NR^6COR^7$, $-NR^6CONR^7R^{7a}$, $-COR^6$, $-C(O)OR^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $-NR^6SO_2R^7$, $NR^6SO_2NR^7R^{7a}$, $-NR^6C(O)OR^7$, -alquilo C₁-C₆, -alcoxi C₁-C₆, -alquenilo C₂-C₆, -C₂-C₆, -Q^{2a}-R⁸, -Q^{2b}-NR⁶CONR⁷R^{7a}, -Q^{2b}-NR⁶CONR⁷-Q^{2c}-R⁸, -Q^{2b}-NR⁶R⁷, -Q^{2b}-NR⁶-Q^{2c}-R⁸, -Q^{2b}-COR⁶, -Q^{2b}-CO-Q^{2c}-R⁸, -Q^{2b}-NR⁶COR⁷, -Q^{2b}-NR⁶CO-Q^{2c}-R⁸, -Q^{2b}-NR⁶C(O)OR⁷, -Q^{2b}-NR⁶C(O)O-Q^{2c}-R⁸, -Q^{2b}-SO₂R⁶, -Q^{2b}-SO₂-Q^{2c}-R⁸, -Q^{2b}-CONR⁶R⁷, -Q^{2b}-CONR⁶-Q^{2c}-R⁸, -Q^{2b}-CO₂R⁶, -Q^{2b}-CO₂-Q^{2c}-R⁸, -Q^{2b}-SO₂NR⁶R⁷, -Q^{2b}-SO₂NR⁶-Q^{2c}-R⁸, -Q²-NR⁶SO₂R⁷, -Q²-NR⁶SO₂-Q^{2c}-R⁸, -Q^{2b}-NR⁶SO₂NR⁷R^{7a} y -Q^{2b}-NR⁶SO₂NR⁷-Q^{2c}-R⁸ en donde alquilo, alcoxi, alquenilo o alquinilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF₅, en donde

20 Q^{2a} representa un enlace covalente, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, -SO-, -SO₂-, -CO-, alquieno C₁-C₆ opcionalmente sustituido o alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido;

25 Q^{2b} y Q^{2c} cada uno representa independientemente un enlace covalente, alquieno C₁-C₆ opcionalmente sustituido o alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido;

30 R^6 , R^7 y R^{7a} cada uno representa independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; y

35 R^8 representa heterocíclico opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o un cicloalquilo opcionalmente sustituido.

40 R^2 puede estar sustituido con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro), en particular uno o dos, sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, oxo, nitro, hidroxilo, $-SR^6$, $-NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$, $-NR^6COR^7$, $-NR^6CONR^7R^{7a}$, $-COR^6$, $-C(O)OR^6$, $-SO_2R^7$, $-SO_2NR^6R^7$, $-NR^6SO_2R^7$, $NR^6SO_2NR^7R^{7a}$, $-NR^6C(O)OR^7$, -alquilo C₁-C₆, -alcoxi C₁-C₆, -alquenilo C₂-C₆, -alquinilo C₂-C₆, -Q^{2b}-NR⁶CONR⁷R^{7a}, -Q^{2b}-NR⁶R⁷, -Q^{2b}-C(O)R⁶, -Q^{2b}-NR⁶C(O)R⁷, -Q^{2b}-NR⁶C(O)OR⁷, -Q^{2b}-SO₂R⁶, Q^{2b}-C(O)NR⁶R⁷, -Q^{2b}-CO₂R⁶, -Q^{2b}-SO₂NR⁶R⁷, -Q^{2b}-NR⁶SO₂R⁷ y -Q^{2b}-NR⁶SO₂NR⁷R^{7a}, en donde Q^{2b} representa un enlace covalente, alquenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, y en donde R⁶, R⁷ y R^{7a} cada uno representa independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, en donde cualquier alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, alquieno o alquenilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF₅.

45 En particular, R^2 puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halógeno (por ejemplo, flúor), ciano, oxo, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃ en donde el alquilo o alcoxi está opcionalmente sustituido con flúor, -CONR⁶R⁷, -NR⁶COR⁷, -Q^{2a}-R⁸, -Q^{2b}-NR⁶SO₂-Q^{2c}-R⁸, en donde Q^{2a} es un enlace covalente, un átomo de oxígeno, -CO-, -SO₂- o -alquieno C₁-C₃, Q^{2b} es un enlace covalente o alquieno C₁-C₃ y Q^{2c} es un enlace covalente, y en donde R⁶ y R⁷ cada uno se selecciona independientemente a partir de hidrógeno o alquilo C₁-C₃ y R⁸ es un anillo cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, en particular un anillo cicloalquilo, heterocíclico, heteroarilo o arilo monocíclico de 3 a 6 miembros. Más particularmente, R⁸ se selecciona a partir de fenilo, piperazinilo, ciclopropilo, morfolinilo y piperidinilo.

50 Más particularmente, R^2 puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halógeno (por ejemplo, cloro o flúor), ciano, oxo, metilo, i-propilo, OMe, OCF₃, O-i-propilo, -C(O)NHMe, -C(O)N(CH₃)₂, -NHC(O)Me, piperidinilo, -NHSO₂-ciclopropilo, Q^{2a}-fenilo en donde Q^{2a} es un enlace covalente, un átomo de oxígeno o metilenoxi, Q^{2a}-piperazinilo en donde Q^{2a} es un enlace covalente o -CO- y Q^{2a}-morfolinilo en donde Q^{2a} es -CO- o -SO₂-.

55 50 En particular, R^2 no está sustituido, está monosustituido o disustituido.

En ciertos casos, R^2 está opcionalmente sustituido con un anillo heterocíclico, cicloalquilo, heteroarilo o arilo de 3 a 10 miembros, ya sea directamente unido o a través de un grupo enlazador. El grupo enlazador puede ser un átomo de oxígeno, carbonilo, -SO₂-, -NHSO₂-, o un alquieno C₁-C₃ opcionalmente sustituido. El grupo enlazador puede ser oxígeno, -CO- o una cadena de alquieno, por ejemplo, metileno o metilenoxi. Por ejemplo, R² puede estar sustituido con un anillo de 5 o 6 miembros seleccionado entre fenilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo. R² puede estar

sustituido adicionalmente, además de la sustitución del anillo, con uno o más sustituyentes que no son del anillo seleccionados entre halógeno, ciano, oxo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ en donde el alquilo o alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con flúor, -C(O)NHMe, -C(O)N(CH₃)₂ y -NHC(O)Me.

- 5 En ciertos casos, R² representa un anillo heterocíclico, cicloalquilo, heteroarilo o arilo de 3 a 10 miembros seleccionado a partir de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, decahidronaftalenilo, fenilo, naftilo, naftalenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, indolilo, indolizinilo, isoindolilo, indolinilo, purinilo, furazanilo, imidazolilo, indazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, naftiridinilo, pteridinilo, pirazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, imidazopiridinilo, pirazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, isoindolinilo, triazinilo, dihidrofuranilo, quinoxalinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo, diazepanilo, dihidrofuranilo (por ejemplo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrofuranilo), dioxolanilo, morfolinilo, oxazolidinilo, oxazinanilo, indolinilo, isoindolinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tiomorfolinilo, dihidropiranilo (p. ej., 3,4-dihidropiranilo, 3,6-dihidropiranilo), homopiperazinilo, dioxanilo, hexahidropirimidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, 4H-quinolizinilo, quinuclidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidropiridinilo, tiazolidinilo, benzopiranilo, tetrahydroquinolinilo, dihidrobenzoxazinilo y tetrahydrobenzoxazinilo, que está sin sustituir o sustituido con uno o más (por ejemplo, uno, dos o tres) sustituyentes seleccionados a partir de halógeno (por ejemplo, flúor o cloro), ciano, oxo, nitro, hidroxilo, -SR⁶, -NR⁶R⁷, -CONR⁶R⁷, -NR⁶COR⁷, -NR⁶CONR⁷R^{7a}, -COR⁶, -C(O)OR⁶, -SO₂R⁶, -SO₂NR⁶R⁷, -NR⁶SO₂R⁷, NR⁶SO₂NR⁷R^{7a}, -NR⁶C(O)OR⁷, -alquilo C₁-C₆, -alcoxi C₁-C₃, -alquenilo C₂-C₆, -alquinilo C₂-C₆, -Q^{2a}-R⁸, -Q^{2b}-NR⁶CONR⁷R^{7a}, -Q^{2b}-NR⁶CONR⁷-Q^{2c}-R⁸, -Q^{2b}-NR⁶R⁷, -Q^{2b}-NR⁶-Q^{2c}-R⁸, -Q^{2b}-COR⁶, -Q^{2b}-CO-Q^{2c}-R⁸, -Q^{2b}-NR⁶COR⁷, -Q^{2b}-NR⁶CO-Q^{2c}-R⁸, -Q^{2b}-NR⁶C(O)OR⁷, -Q^{2b}-NR⁶C(O)OQ^{2c}-R⁸, -Q^{2b}-SO₂R⁶, -Q^{2b}-SO₂-Q^{2c}-R⁸, -Q^{2b}-CONR⁶R⁷, -Q^{2b}-CONR⁶-Q^{2c}-R⁸, -Q^{2b}-CO₂R⁶, -Q^{2b}-CO₂Q^{2c}-R⁸, -Q^{2b}-SO₂NR⁶R⁷, -Q^{2b}-SO₂NR⁶-Q^{2c}-R⁸, -Q^{2b}-NR⁶SO₂R⁷, -Q^{2b}-NR⁶SO₂Q^{2c}-R⁸, -Q²-NR⁶SO₂NR⁷R⁸ y -Q^{2b}-NR⁶SO₂NR⁷-Q^{2c}-R⁸, en donde el alquilo, alcoxi, alquenilo o alquinilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF₅, en donde Q^{2a} representa un enlace covalente, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, -SO₂, -SO₂-, -CO-, -CO₂- o -alqueno C₁-C₆ opcionalmente sustituido o alquenileno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, Q^{2b} y Q^{2c} cada uno representa independientemente un enlace covalente, alqueno C₁-C₆ opcionalmente sustituido o alquenileno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, R⁶, R⁷ y R^{7a} cada uno representa independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido y R⁸ representa heterocíclico opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o un cicloalquilo opcionalmente sustituido.
- 10 30 En particular, R² puede seleccionarse entre fenilo, pirazolilo, indazolilo, piridinilo, benzotiazolilo y pirimidinilo, en donde el anillo no está sustituido o está sustituido con uno o más (por ejemplo, uno, dos o tres) sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano, oxo, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃ en donde el alquilo o alcoxi está opcionalmente sustituido con flúor, -CONR⁶R⁷, -NR⁶COR⁷, -Q^{2a}-R⁸, -Q^{2b}-NR⁶SO₂-Q^{2c}-R⁸, en donde Q^{2a} es un enlace covalente, un átomo de oxígeno, -CO-, -SO₂- o -alqueno C₁-C₃, Q^{2b} es un enlace covalente o alqueno C₁-C₃ y Q^{2c} es un enlace covalente y en donde R⁶ y R⁷ cada uno se selecciona independientemente a partir de hidrógeno o alquilo C₁-C₃ y R⁸ es un anillo cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido.
- 15 20 25 35

La presente invención se refiere además a compuestos de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en donde:

40 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} y R^{1d} se seleccionan cada uno independientemente a partir de hidrógeno y alquilo C₁-C₃ que puede estar opcionalmente sustituido con flúor;

R^{1e} y R^{1f} se seleccionan cada uno independientemente a partir de hidrógeno, flúor, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃ en donde el alquilo o alcoxi está opcionalmente sustituido con flúor;

El anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres de -Q¹-(R²)_n en donde Q¹, R² y n son como se definen en este documento.

45 La presente invención se refiere además a compuestos de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en donde:

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e} y R^{1f} cada uno representa hidrógeno;

50 El anillo A se selecciona a partir de pirrolidin-2-ona, piperazin-2-ona, 3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, 1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona, 3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona, 1,5-dihidrobenzo[e][1,4]oxazepin-2(3H)-ona y 1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4-ona en donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres de -Q¹-(R²)_n en donde Q¹, R² y n son como se definen en este documento.

La presente invención se refiere además a compuestos de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en donde:

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e} y R^{1f} cada uno representa hidrógeno;

55 El anillo A representa un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres de -Q¹-(R²)_n; en donde

n es 0 o 1;

R² se selecciona a partir de piperidinilo, pirrolilo, fenilo, pirazolilo, isoxazolilo, indazolilo, piridinilo, dihidropiridinilo, benzotiazolilo y pirimidinilo;

Q¹ es como se define en este documento.

- 5 Ejemplos del anillo heterocíclico monocíclico y bicíclico representado por A incluyen los que se muestran a continuación:

<p>pirrolidin-2-ona</p>	<p>piperidin-2-ona</p>	<p>indolin-2-ona</p>
<p>piperazin-2-ona</p>	<p>3,4-dihydroquinolin-2(1H)-ona</p>	<p>1<i>H</i>-pirido[2,3-<i>b</i>][1,4]oxazin-2(3<i>H</i>)-ona</p>
<p>3,4-dihidropirido[2,3-<i>b</i>]pirazin-2(1<i>H</i>)-ona</p>	<p>1,5-dihydrobenzo[e][1,4]oxazepin-2(3<i>H</i>)-ona</p>	<p>3,4-dihydro-1,5-naftiridin-2(1<i>H</i>)-ona</p>

<chem>*C1=C2C=C3C=C2C(=O)N3C4=CC=CC=C4</chem> 3,4-dihidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona	<chem>*C1=C2C=C3C=C2C(=O)N3C4=CC=CC=C4</chem> 3,4-dihidro-1,7-naftiridin-2(1H)-ona	<chem>*C1=C2C=C3C=C2C(=O)N3C4=CC=CC=C4</chem> 3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

en donde * representa el punto de fijación al resto de la molécula, es decir, a la cianamida de pirrolidina para formar un espirociclo, y en donde los anillos están opcionalmente sustituidos con uno o más de $-Q^1-(R^2)_n$.

Ejemplos de nuevos compuestos de fórmula I incluyen:

- 5 2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
 7'-cloro-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
 7'-metoxi-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
 7'-(5-isopropil-2-metoxifenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
 7'-(1,1'-bifenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
 10 7'-(4-(benciloxi)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
 7'-(2-fluoro-5-metilfenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
 7'-(3-cianofenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
 7'-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
 2'-oxo-7'-(4-fenoxifenil)-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
 15 7'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
 7'-(4-cianofenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
 7'-(2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo

5-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-7'-il)-N-metilpicolinamida
 7'-(2-(bencilogi)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
 4-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-7'-il)-N-metilbenzamida
 7'-(3-((2-clorobencil)oxi)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
 5 7'-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
 7'-(6-metoxipiridin-3-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
 7'-(5-fluoro-2-isopropoxifenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
 7'-(3-metil-1H-indazol-6-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
 10 7'-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
 7'-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
 7'-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
 N-(3-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-7'-il)fenil)ciclopropanosulfonamida
 15 7'-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
 2'-oxo-7'-(pirimidin-5-il)-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo N-(3-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-7'-il)fenil)acetamida
 3-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-7'-il)-N,N-dimetilbenzamida N-(4-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-7'-il)fenil)acetamida
 20 7'-(4-(morfolinosulfonil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
 7'-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
 7'-(2-metilpiridin-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
 25 2'-oxo-7'-(3-(piperidin-1-il)fenil)-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo N-(2-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-7'-il)fenil)acetamida
 7'-(4-(morfolino-4-carbonil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
 7'-(3-(morfolinosulfonil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
 26 7'-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
 7'-(2-metilbenzo[d]tiazol-5-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
 2'-oxo-6'-fenil-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
 30 6'-(4-cianofenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
 6'-(3-cianofenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
 6'-(4-fluorofenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
 6'-(3-fluorofenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
 1-ciano-N,N-dimetil-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-7'-carboxamida
 35 1-ciano-N-metil-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-7'-carboxamida
 2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
 2-oxo-7-fenil-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
 7-(4-cianofenil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
 7-(3-cianofenil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
 7-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo

7-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
 2-oxo-6-fenil-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
 2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
 2-oxo-6-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
 5 2-oxo-7-fenil-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
 7-(4-cianofenil)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
 7-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
 7-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
 3-oxo-3,4-dihidro-1H-espiro[pirido[2,3-b]pirazin-2,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
 10 6-oxo-2,7-diazzaespiro[4.4]nonan-2-carbonitrilo
 (R)-6-oxo-2,7-diazzaespiro[4.4]nonan-2-carbonitrilo
 (S)-2-oxo-7-fenil-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
 (S)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
 (S)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
 15 (R)-2'-oxo-6'-fenil-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
 (S)-2-oxo-7-fenil-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
 (S)-7-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
 (S)-7-(4-cianofenil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
 (S)-7-(3-cianofenil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
 20 (S)-7-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
 (S)-7-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
 (S)-7-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
 (S)-7-(3-cianofenil)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
 (8R)-8-metil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carbonitrilo
 25 7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carbonitrilo
 (8S)-8-metil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carbonitrilo
 7,10-dioxo-8-fenil-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carbonitrilo
 8-etyl-6-oxo-2,7-diazzaespiro[4.4]nonan-2-carbonitrilo
 8-bencil-6-oxo-2,7-diazzaespiro[4.4]nonan-2-carbonitrilo
 30 8-metil-6-oxo-2,7-diazzaespiro[4.4]nonan-2-carbonitrilo
 2-oxo-1,5-dihidro-2H-espiro[benzo[e][1,4]oxazepin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
 2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]diazepin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
 8-metil-7,10-dioxo-8-fenil-2,6,9-trazaespiro[4.5]decan-2-carbonitrilo
 2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
 35 7'-cloro-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
 7'-metoxi-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
 7'-(5-isopropil-2-metoxifenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo

	7'-(1,1'-bifenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
	7'-(4-(bencilogoxi)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
	7'-(2-fluoro-5-metilfenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
	7'-(3-cianofenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
5	7'-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
	2'-oxo-7'-(4-fenoxifenil)-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
	7'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
	7'-(4-cianofenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
	7'-(2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
10	5-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-7'-il)-N-metilpicolinamida
	7'-(2-(bencilogoxi)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
	4-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-7'-il)-N-metilbenzamida
	7'-(3-((2-clorobencil)oxi)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
	7'-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
15	7'-(6-metoxipiridin-3-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
	7'-(5-fluoro-2-isopropoxifenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
	7'-(3-metil-1H-indazol-6-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
	7'-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
	7'-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
20	7'-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
	N-(3-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-7'-il)fenil)ciclopropanosulfonamida
	7'-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
	2'-oxo-7'-(pirimidin-5-il)-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo N-(3-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-7'-il)fenil)acetamida
25	3-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-7'-il)-N,N-dimetilbenzamida N-(4-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-7'-il)fenil)acetamida
	7'-(4-(morpholinosulfonil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
	7'-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
	7'-(2-metilpiridin-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
30	2'-oxo-7'-(3-(piperidin-1-il)fenil)-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
	N-(2-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-7'-il)fenil)acetamida
	7'-(4-(morpholino-4-carbonil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
	7'-(3-(morpholinosulfonil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
	7'-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
35	7'-(2-metilbenzo[d]tiazol-5-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
	2'-oxo-6'-fenil-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
	6'-(4-cianofenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo

	6'-(3-cianofenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
	6'-(4-fluorofenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
	6'-(3-fluorofenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
	1-ciano-N,N-dimetil-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-7'-carboxamida
5	1-ciano-N-metil-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-7'-carboxamida
	2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
	2-oxo-7-fenil-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
	7-(4-cianofenil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
	7-(3-cianofenil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
10	7-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
	7-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
	2-oxo-6-fenil-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
	2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
	2-oxo-6-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
15	2-oxo-7-fenil-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
	7-(4-cianofenil)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
	7-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
	7-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
	3-oxo-3,4-dihidro-1H-espiro[pirido[2,3-b]pirazin-2,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
20	6-oxo-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-carbonitrilo
	(R)-6-oxo-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-carbonitrilo
	(S)-2-oxo-7-fenil-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
	(S)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
	(S)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
25	(R)-2'-oxo-6'-fenil-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
	(S)-2-oxo-7-fenil-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
	(S)-7-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
	(S)-7-(4-cianofenil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
	(S)-7-(3-cianofenil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
30	(S)-7-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
	(S)-7-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
	(S)-7-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
	(S)-7-(3-cianofenil)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
	(8R)-8-metil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carbonitrilo
35	7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carbonitrilo
	(8S)-8-metil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carbonitrilo
	7,10-dioxo-8-fenil-2,6,9-triazaspiro[4.5]decan-2-carbonitrilo

	8-etyl-6-oxo-2,7-diazzaespiro[4.4]nonan-2-carbonitrilo
	8-bencil-6-oxo-2,7-diazzaespiro[4.4]nonan-2-carbonitrilo
	8-metil-6-oxo-2,7-diazzaespiro[4.4]nonan-2-carbonitrilo
	2-oxo-1,5-dihidro-2H-espiro[benzo[e][1,4]oxazepin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
5	2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]diazepin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
	8-metil-7,10-dioxo-8-fenil-2,6,9-triazzaespiro[4.5]decan-2-carbonitrilo
	2-oxo-6-fenil-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
	7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'- carbonitrilo
	7-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
10	(R)-7'-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]- 1-carbonitrilo
	(R)-7'-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
	7'-(1H-indazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
	6'-(1H-indazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
	(R)-7'-(1H-indazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
15	(S)-7'-(1H-indazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
	(R)-6'-(1H-indazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
	1'-ciano-N-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-6-carboxamida
	2-oxo-6-(piperidin-1-carbonil)-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
	7-(1H-indazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
20	6-(1H-indazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
	(S)-7-(1H-indazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
	(S)-6-(1H-indazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
	(S)-1'-ciano-N-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]- 6-carboxamida
	1'-ciano-2-oxo-N-fenil-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-6-carboxamida
25	1'-ciano-N-(2-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-6-carboxamida
	7-(1-metil-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1' -carbonitrilo
	(R)-7-(1-metil-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'- pirrolidin]-1'-carbonitrilo
	(S)-7-(1-metil-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'- pirrolidin]-1'-carbonitrilo
	7-(1-(2-hidroxietil)-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
30	(R)-7-(1-(2-hidroxietil)-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3 '-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
	(S)-7-(1-(2-hidroxietil)-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
	7-(1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
	(R)-7-(1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
	(S)-7-(1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo
35	7-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1' -carbonitrilo
	(R)-7-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'- pirrolidin]-1'-carbonitrilo
	(S)-7-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'- pirrolidin]-1'-carbonitrilo

	2'-oxo-7'-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
	4-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-7'-il)-N,N-dimetilbenzamida
	7'-(3-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
	7'-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
5	6'-(1,1'-bifenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
	6'-(4-(benciloxi)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
	6'-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
	2'-oxo-6'-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
	2'-oxo-6'-(4-fenoxifenil)-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
10	6'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
	5-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-6'-il)-N-metilpicolinamida
	6'-(2-(benciloxi)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
	4-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-6'-il)-N-metilbenzamida
	6'-(5-isopropil-2-metoxifenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
15	6'-(3-((2-clorobencil)oxi)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
	6'-(6-metoxipiridin-3-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
	6'-(5-fluoro-2-isopropoxifenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
	6'-(3-metil-1H-indazol-6-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
	6'-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
20	6'-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
	6'-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
	N-(3-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-6'-il)fenil)ciclopropanosulfonamida
	4-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-6'-il)-N,N-dimetilbenzamida
	2'-oxo-6'-(pirimidin-5-il)-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
25	N-(3-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-6'-il)fenil)acetamida
	N-(4-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-6'-il)fenil)acetamida
	6'-(3-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
	6'-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
	6'-(4-(morpholinosulfonil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
30	6'-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
	2'-oxo-6'-(3-(piperidin-1-il)fenil)-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
	N-(2-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-6'-il)fenil)acetamida
	6'-(4-(morpholin-4-carbonil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
	6'-(3-(morpholinosulfonil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
35	6'-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
	6'-(2-metilbenzo[d]tiazol-5-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo
	6'-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo

6'-(2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo

6'-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo

N-bencil-4-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-6'-il)benzamida

6'-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo

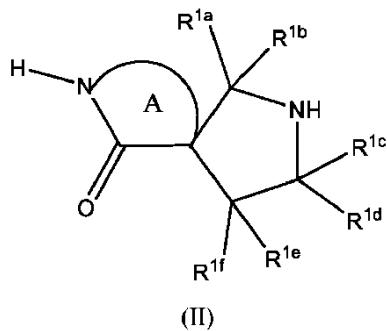
5 6'-(4-(morfolinometil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo

3-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-6'-il)-N,N-dimetilbenzamida y

6'-(2-metilpiridin-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo.

Cabe señalar que cada uno de los compuestos químicos enumerados anteriormente representa un aspecto particular e independiente de la invención.

10 De acuerdo con un aspecto adicional de la descripción, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende las etapas de hacer reaccionar una amina de fórmula II con bromuro de cianógeno para formar compuestos N-CN:



en donde R^{1a} - R^{1f} y A son como se han definido en otra parte.

15 Según otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención comprenden cualquiera de los compuestos de la invención combinados con cualquier soporte, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. Los expertos en la técnica conocen ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables e incluyen, entre otros, agentes conservantes, cargas,

20 agentes desintegrandes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes dispersantes, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y las formas de dosificación. Las composiciones pueden estar en forma de, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, elixires, pastillas,

25 supositorios, jarabes y preparaciones líquidas que incluyen suspensiones y soluciones. La expresión "composición farmacéutica" en el contexto de esta invención, significa una composición que comprende un agente activo y que comprende adicionalmente uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. La composición puede contener además ingredientes seleccionados a partir de, por ejemplo, diluyentes, adyuvantes, excipientes, vehículos, agentes conservantes, agentes de carga, agentes desintegrandes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes dispersantes, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y las formas de dosificación.

30 Los compuestos de la invención se pueden usar en el tratamiento de trastornos y enfermedades relacionados con la inhibición de DUB, particularmente la inhibición de Cezanne 1 y USP30.

35 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéutica del mismo para uso en terapia. En particular, los compuestos de la invención tienen uso en el tratamiento del cáncer y más particularmente en el tratamiento de un cáncer ligado a la actividad de DUB. Los compuestos de la invención pueden ser útiles contra cualquier enzima DUB, incluidas, entre otras, Cezanne 1 y USP30.

40 Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un cáncer relacionado con la actividad de DUB.

45 En otro aspecto de la descripción, se proporciona un método de tratamiento o prevención de un cáncer relacionado con la actividad de Cezanne 1 o USP30, comprendiendo el método administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz

de un compuesto de la invención o una composición farmacéutica del mismo a un individuo que padece un cáncer relacionado con la actividad de Cezanne 1 o USP30.

Los compuestos o composiciones descritos en el presente documento pueden usarse para tratar un cáncer. Las referencias a "cáncer" o "tumor" incluyen, entre otros, cáncer de mama, de ovario, de próstata, de pulmón, de riñón, 5 gástrico, de colon, testicular, de cabeza y cuello, de páncreas, de cerebro, melanoma, de hueso u otros tipos de cáncer de órganos tisulares y células sanguíneas tales como linfomas y leucemias. Los cánceres particulares incluyen linfoma, mieloma múltiple, cáncer colorrectal y carcinoma de pulmón de células no pequeñas.

Los compuestos o composiciones descritos en el presente documento pueden usarse para tratar enfermedades adicionales relacionadas con la actividad de Cezanne 1.

10 Los compuestos de la invención o las composiciones farmacéuticas de los mismos tal y como se describen en el presente documento pueden combinarse con uno o más agentes adicionales. Los compuestos pueden combinarse con uno o más agentes terapéuticos antitumorales adicionales, por ejemplo, fármacos quimioterapéuticos o inhibidores de otras proteínas reguladoras. En una realización, uno o más agentes terapéuticos antitumorales son agentes quimioterapéuticos. Los agentes quimioterapéuticos pueden seleccionarse entre olaparib, mitomicina C, cisplatino, 15 carboplatino, oxaliplatino, radiación ionizante (IR), camptotecina, irinotecán, topotecán, temozolomida, taxanos, 5-fluoropirimidinas, gencitabina y doxorrubicina. En otra realización, el agente terapéutico antitumoral adicional es un mimético de BH-3. En una realización adicional, los miméticos de BH-3 se pueden seleccionar a partir de, entre otros, uno o más de ABT-737, ABT-199, ABT-263 y Obatoclax.

20 Como se ha mencionado anteriormente, la inhibición de Cezanne 1 conduciría a una reducción en la respuesta inflamatoria y, por lo tanto, los compuestos de la invención (Fórmula (I)) pueden usarse en el tratamiento de la inflamación.

Como se ha descrito anteriormente, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos y enfermedades relacionadas con la inhibición de USP30. Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos o enfermedades que tienen un componente relacionado con una disfunción mitocondrial.

25 Las disfunciones mitocondriales son el resultado de defectos de las mitocondrias, que son compartimentos especializados presentes en todas las células del cuerpo, excepto en los glóbulos rojos. Cuando fallan las mitocondrias, se genera cada vez menos energía dentro de la célula y se producirá una lesión celular o incluso muerte celular. Si este proceso se repite por todo el cuerpo, la vida del sujeto en donde esto sucede se ve seriamente comprometida. Las enfermedades de las mitocondrias aparecen con mayor frecuencia en órganos que demandan mucha energía, como el cerebro, el corazón, el hígado, los músculos esqueléticos, los riñones y el sistema endocrino y respiratorio.

30 La afección que involucra una disfunción mitocondrial puede seleccionarse entre una afección que involucra un defecto de mitofagia, una afección que involucra una mutación en el ADN mitocondrial, una afección que involucra estrés oxidativo mitocondrial, una afección que involucra un defecto en el potencial de membrana mitocondrial, biogénesis mitocondrial, una afección que involucra un defecto en la forma o morfología mitocondrial, y una afección que implica un defecto de almacenamiento lisosomal.

35 En particular, la afección que implica una disfunción mitocondrial puede seleccionarse a partir de una enfermedad neurodegenerativa; esclerosis múltiple (EM), miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y síndrome de episodios similares a accidentes cerebrovasculares (MELAS); neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON); cáncer; neuropatía, ataxia, retinitis pigmentosa-síndrome de Leigh hereditario de la madre (NARP-MILS); enfermedad de Danon; diabetes; nefropatía diabética; trastornos metabólicos; insuficiencia cardiaca; cardiopatía isquémica que conduce a infarto de miocardio; enfermedades psiquiátricas, por ejemplo esquizofrenia; deficiencia múltiple de sulfatasa (MSD); mucolipidosis II (ML II); mucolipidosis III (ML III); mucolipidosis IV (ML IV); GMI-gangliosidosis (GM1); lipofuscinosis ceroides neuronales (NCL1); enfermedad de Alpers; síndrome de Barth; defectos de beta-oxidación; deficiencia de carnitina-acil-carnitina; deficiencia de carnitina; síndromes de deficiencia de creatina; deficiencia de coenzima Q10; deficiencia de complejo I; deficiencia de complejo II; deficiencia de complejo III; deficiencia de complejo IV; deficiencia de complejo V; deficiencia de COX; síndrome de oftalmoplejía externa progresiva crónica (CPEO); deficiencia de CPT I; deficiencia de CPT II; aciduria glutárica de tipo II; síndrome de Kearns-Sayre; acidosis láctica; deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD); enfermedad o síndrome de Leigh; miocardiopatía infantil letal (LIC); enfermedad de Luft; aciduria glutárica de tipo II; deficiencia de deshidrogenasa de acil-CoA de cadena media (MCAD); síndrome de epilepsia mioclónica y fibra roja rasgada (MERRF); citopatía mitocondrial; 40 síndrome de ataxia mitocondrial recesiva; síndrome de agotamiento del ADN mitocondrial; trastorno mioneurogastrointestinal y encefalopatía; síndrome de Pearson; deficiencia de piruvato deshidrogenasa; deficiencia de piruvato carboxilasa; mutaciones POLG; deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena media/corta (M/SCHAD); y deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD); y disminución dependiente de la edad de la función cognitiva y la fuerza muscular.

45 50 55 La afección que implica una disfunción mitocondrial puede ser un trastorno del SNC, por ejemplo, una enfermedad neurodegenerativa. Las enfermedades neurodegenerativas incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad de Huntington, isquemia, accidente cerebrovascular, demencia con cuerpos de Lewy y demencia frontotemporal.

Formas de dosificación

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden diseñarse para una administración por vía oral, parenteral o mucosa y la elección o la forma específica de la composición depende de la vía de administración. Así, para la administración oral, la composición puede estar en forma, por ejemplo, de comprimidos, pastillas, grageas, películas,

- 5 polvos, elixires, jarabes, preparaciones líquidas que incluyen dispersiones, suspensiones, emulsiones, soluciones o aerosoles, sellos, gránulos, cápsulas, etc. Para la administración a las mucosas, la composición puede estar en forma de aerosoles, mediante inhalación, dispersiones, suspensiones, emulsiones, soluciones, geles, parches, películas, ungüentos, cremas, lociones, supositorios, etc. Para la administración parenteral, la composición está en forma de preparación líquida tal como una solución, dispersión, emulsión o suspensión que incluye composiciones de liposomas.

- 10 Las preparaciones de acuerdo con la invención para la administración parenteral incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones estériles acuosas, acuoso-orgánicas y orgánicas, suspensiones y emulsiones.

Esas formas de dosificación se preparan según técnicas conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica. Cuando están en forma de aerosoles o para inhalación, las composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía nasal. Los expertos en la materia conocen formulaciones adecuadas para ese fin.

- 15 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse mediante inyección y pueden estar en forma de una preparación líquida estéril para inyección, incluidas las preparaciones de liposomas. Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden presentarse en forma de óvulos para administración rectal. Estos se formulan de modo que la composición farmacéutica sea sólida a t a líquida a temperatura corporal para permitir la liberación del compuesto activo.

- 20 Las dosificaciones pueden variar dependiendo de los requisitos del paciente, la gravedad de la afección que se está tratando y el compuesto que se está empleando. La determinación de la dosificación apropiada para una situación particular está dentro del ámbito del experto en la técnica. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosificaciones más pequeñas que son inferiores a la dosis óptima del compuesto. A partir de entonces, la dosificación se aumenta en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo según las circunstancias.

- 25 La magnitud de una dosis eficaz de un compuesto variará, por supuesto, con la naturaleza de la gravedad de la afección que se va a tratar y con el compuesto particular y su vía de administración. La selección de dosificaciones apropiadas está dentro de la capacidad de un experto normal en esta técnica, sin una dificultad no deseada. El intervalo de dosis diaria es de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal de un ser humano y de un animal no humano y, en general, puede ser de aproximadamente 10 µg a 30 mg por kg de peso corporal por dosis. La dosis anterior puede administrarse de una a tres veces al día.

Metodologías sintéticas

Los compuestos de la invención se pueden preparar a través de una variedad de rutas sintéticas. A continuación se muestran ejemplos de rutas para ciertos compuestos de la invención. Los compuestos representativos de la presente invención se pueden sintetizar de acuerdo con los métodos sintéticos generales que se describen a continuación y se

- 35 ilustran más particularmente en los esquemas que siguen. Dado que los esquemas son una ilustración, la invención no debe interpretarse como limitada por las reacciones químicas y las condiciones expresadas. La preparación de los diversos materiales de partida usados en los esquemas está claramente dentro de la experiencia de las personas versadas en la técnica. Los expertos en la materia apreciarán que, cuando sea apropiado, las transformaciones individuales dentro de un esquema pueden completarse en un orden diferente. Los siguientes esquemas describen

- 40 métodos sintéticos generales mediante los cuales se pueden preparar compuestos intermedios y diana de la presente invención. Se pueden sintetizar compuestos y estereoisómeros representativos adicionales, mezclas racémicas, diastereómeros y enantiómeros de los mismos usando los intermedios preparados de acuerdo con los esquemas generales y otros materiales, compuestos y reactivos conocidos por los expertos en la técnica. Se entiende que todos estos compuestos, estereoisómeros, mezclas racémicas, diastereómeros y enantiómeros de los mismos estén

- 45 incluidos dentro del alcance de la presente invención.

Todos los enantiómeros individuales enumerados se prepararon a partir de la mezcla racémica correspondiente mediante HPLC preparativa quiral o cromatografía de fluidos supercríticos (SFC).

Todos los compuestos se caracterizaron mediante cromatografía líquida-espectroscopia de masas (LCMS) y/o ¹H RMN.

Abreviaturas:

- 50 ABPR Regulador de contrapresión automatizado

AIBN Azobisisobutironitrilo

Boc terc-butoxicarbonilo

br Amplio (señal de RMN)

CAS Chemical Abstracts Service

	d	Doblete (señal de RMN)
	MCD	Diclorometano
	DIPEA	Diisopropiletilamina
	DMF	N,N-dimetilformamida
5	DMSO	Dimetilsulfóxido
	Dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
	ES	Electropulverización
	EtOAc	Acetato de etilo
	h	Hora(s)
10	HATU	3-Óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio
	HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
	API	Propan-2-ol
	LCMS	Cromatografía líquida-espectrometría de masas
	LiHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de litio
15	M	Multiplete (señal de RMN)
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
	MTBE	éter metil terc-butílico
	NBS	N-bromosuccinimida
20	n-Bu	n-butilo
	RMN	Resonancia magnética nuclear
	PE	Éter de petróleo
	Ph	Fenilo
	Prep	Preparativo
25	psi	Libras por pulgada cuadrada
	ta	Temperatura ambiente
	RT	Tiempo de retención
	s	Singlete (señal de RMN)
	t	Triplete (señal de RMN)
30	PBD	1,5,7-Triazabiciclo[4.4.0]dec-5-eno
	TEA	Trietilamina
	TFA	Ácido trifluoroacético
	THF	Tetrahidrofurano
	TLC	Cromatografía de capa fina
35	Métodos de LCMS	

Método 1		
Columna	BEH C18, 50 × 2,1 mm, 1,7 µm o equivalente	
Fase móvil	(A) Acetato de amonio 5 mM + ácido fórmico al 0,1% en agua (B) Ácido fórmico al 0,1% en MeCN	
Caudal	0,55 ml/min	
Gradiente	Tiempo	% de B
	0,01	5

ES 2 919 549 T3

Método 1		
	0,40	5
	0,80	35
	1,20	55
	2,50	100
	3,30	100
	3,31	5
	4,00	5

Método 2		
Columna	BEH C18, 50 × 2,1 mm, 1,7 µm o equivalente	
Fase móvil	(A) Acetato de amonio 5 mM + ácido fórmico al 0,1% en agua (B) Ácido fórmico al 0,1% en MeCN	
Caudal	0,45 ml/min	
Gradiente	Tiempo	% de B
	0,01	2
	0,50	2
	5,00	90
	6,00	95
	7,00	95
	7,01	2
	8,00	2

Método 3		
Columna	X-bridge C18, 50 × 4,6 mm, 3,5 µm o equivalente	
Fase móvil	(A) 0,1% de amoníaco en agua (B) 0,1% de amoníaco en MeCN	
Caudal	1,0 ml/min	
Gradiente	Tiempo	% de B
	0,01	5
	5,00	90
	5,80	95
	7,20	95
	7,21	5
	10,00	5

Método 4		
Columna	X-bridge C18, 250 × 4,6 mm, 5 µm o equivalente	
Fase móvil	(A) 0,1% de amoníaco en agua (B) 0,1% de amoníaco en MeCN	
Caudal	1,0 ml/min	
Gradiente	Tiempo	% de B
	0,01	5
	5,00	5
	10,00	30
	15,00	30

ES 2 919 549 T3

Método 4		
	25,00	60
	30,00	90
	35,00	90
	35,01	5
	40,00	5

Método 5		
Columna	CHIRALPAK IC, 250 x 4,6 mm, 5 µm o equivalente	
Fase móvil	(A) Acetato de amonio 5 mM + ácido fórmico al 0,1% en agua (B) Ácido fórmico al 0,1% en IPA	
Caudal	3 ml/min	
Gradiente	Tiempo	% de B
	0,01	55
	10,00	55
	10,01	95
	11,00	95
	11,01	2
	12,00	2

Método 6		
Columna	Chiral ART SA 250 x 4,6 mm, 5 µm o equivalente	
Fase móvil	(A) CO2 líquido (B) Amoníaco al 0,1% en alcohol isopropílico	
Caudal	3,0 ml/min	
Gradiente	Tiempo	% de B
	0,01	2
	2,00	2
	10,00	50
	15,00	50

Método 7		
Columna	X-bridge C18, 150 x 19 mm, 5 µm o equivalente	
Fase móvil	(A) Acetato de amonio 20 mM en agua (B) MeCN:MeOH (50:50)	
Caudal	15 ml/min	
Gradiente	Tiempo	% de B
	0,01	0
	32,00	10
	32,01	100
	35,00	100
	35,01	0
	40,00	0

Método 8		
Columna	Agilent TC-C18, 50 x 2,1 mm, 5 µm o equivalente	
Fase móvil	(A) TFA al 0,04% en agua	

ES 2 919 549 T3

	(B) TFA al 0,02% en MeCN	
Caudal	0,8 ml/min	
Gradiente	Tiempo	% de B
	0,00	1
	0,40	1
	3,40	100
	4,00	100
	4,01	1
	4,50	1

Método 9

Columna	YMC Triart C18 150 x 4,6 mm, 5 µm o equivalente	
Fase móvil	(A) Acetato de amonio 10 mM en agua	
	(B) MeCN	
Caudal	1,0 ml/min	
Gradiente	Tiempo	% de B
	0,01	0
	5,00	0
	10,00	30
	13,00	70
	15,00	90
	17,00	90
	17,01	0
	20,00	0

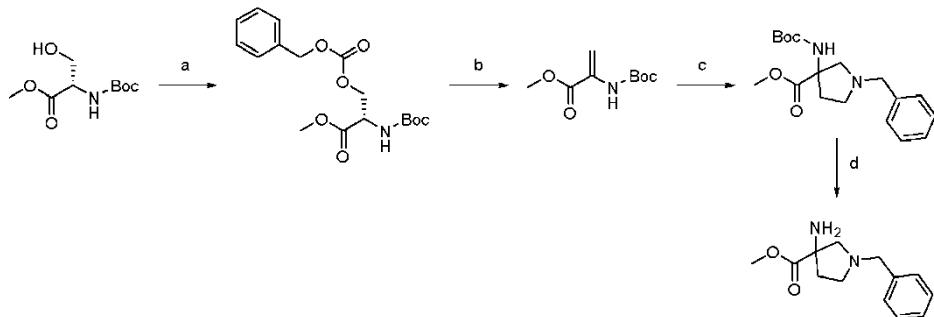
Método 10

Columna	XBridge ShieldRP18, 2,1 x 50 mm, 5 µm o equivalente	
Fase móvil	(A) NH3.H2O al 0,05% en agua	
	(B) MeCN	
Caudal	0,80 ml/min	
Gradiente	Tiempo	% de B
	0,01	5
	3,40	100
	4,00	100
	4,01	5
	4,50	5

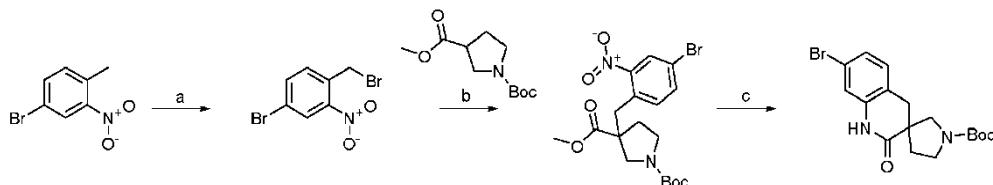
Método 11

Columna	Agilent TC-C18, 2,1 x 50 mm, 5 µm o equivalente	
Fase móvil	(A) TFA al 0,04% en agua	
	(B) TFA al 0,02% en MeCN	
Caudal	0,80 ml/min	
Gradiente	Tiempo	% de B
	0,01	10
	3,40	100
	4,00	100

Método 11			
	4,01		10
	4,50		10

Compuesto intermedio A 3-amino-1-bencipirrolidin-3-carboxilato de metilo

- 5 Etapa a. A una solución agitada de (terc-butoxicarbonil)-L-serinato de metilo (Número CAS 2766-43-0; 30 g, 136,9 mmol) en DCM (600 ml) se añadió piridina (27,03 g, 342,1 mmol) a -50°C. Se añadió lentamente cloroformato de bencilo (23,35 g, 136,9 mmol) a la mezcla de reacción a -50°C y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla resultante se vertió en una solución de ácido cítrico al 10% (1500 ml) y la fase orgánica se separó y la fase acuosa se volvió a extraer con DCM (2 x 300 ml). La fase orgánica combinada se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 20% en hexano) proporcionando O-((benciloxi)carbonil)-N-(terc-butoxicarbonil)-L-serinato de metilo (22,0 g, 62,323 mmol). LCMS: Método 3, 4,98 min, MS: ES+ 354,2; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,49 (d, *J*=7,2 Hz, 1 H), 7,36-7,39 (m, 5 H), 5,16 (s, 2 H), 4,35-4,40 (m, 2 H), 4,21-4,27 (m, 1 H), 3,64 (s, 3 H), 1,38 (s, 9 H).
- 10 Etapa b. A una solución agitada de O-((benciloxi)carbonil)-N-(terc-butoxicarbonil)-L-serinato de metilo (22,0 g, 62,3 mmol) en DMF (150 ml) se añadió K₂CO₃ (17,2 g, 124,6 mmol) a ta y la mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 1 h. La mezcla se enfrió a ta, se vertió en agua (2000 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml). La fase orgánica combinada se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 5% en hexano) proporcionando 2-((terc-butoxicarbonil)amino)acrilato de metilo (11,0 g, 54,726 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,39 (s, 1 H), 5,60 (s, 1 H), 5,49 (s, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 1,42 (s, 9 H).
- 15 Etapa c. A una solución agitada de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)acrilato de metilo (11 g, 54,726 mmol) y N-(metoximetil)-N-(trimetilsililmetil)bencilamina (Número CAS 93102-05-7; 12,97 g, 54,7 mmol) en DCM (250 ml) se añadió TFA (0,3 ml) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se diluyó con DCM (200 ml) y se lavó con solución de NaHCO₃ saturada (1500 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se volvió a extraer con DCM (2 x 200 ml). La fase orgánica combinada se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 5-20% en hexano) para proporcionar 1-bencil-3-((terc-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (9,0 g, 26,9 mmol). LCMS: Método 3, 4,69 min, MS: ES+ 335,1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,59 (s, 1 H), 7,28 (m, 4 H), 7,22-7,26 (m, 1 H), 3,57-3,63 (m, 5 H), 2,99 (d, *J*=10,0 Hz, 1 H), 2,68 (d, *J*=10,0 Hz, 1 H), 2,58-2,61 (m, 1 H), 2,47-2,49 (m, 1 H), 2,17-2,21 (m, 1 H), 1,97-1,99 (m, 1 H), 1,36 (s, 9H).
- 20 Etapa d. A una solución agitada de 1-bencil-3-((terc-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (0,8 g, 2,39 mmol) en DCM (15 ml) se añadió TFA (4 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se destiló azeotrópicamente usando DCM (2 x 20 ml). El residuo resultante se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con solución de NaHCO₃ saturada (3 x 50 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando 3-amino-1-bencipirrolidin-3-carboxilato de metilo (0,57 g, cuantitativo). Este material se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: Método 1, 0,90 min, MS: ES+ 235,3; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,22-7,33 (m, 5 H), 3,63 (s, 3 H), 3,58 (s, 2 H), 2,88 (d, *J*=9,2 Hz, 1 H), 2,68 (q, *J*=7,2 Hz, 1 H), 2,54-2,58 (m, 1 H), 2,38 (d, *J*=9,6 Hz, 1 H), 2,21-2,25 (m, 1 H), 1,61-1,68 (m, 1 H).

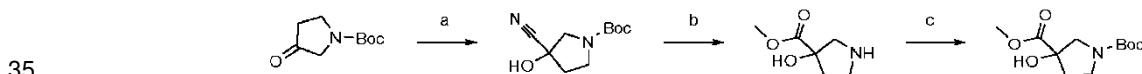
Compuesto intermedio B 7'-bromo-2'-oxo-1',4'-dihidro-2H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carboxilato de terc-butilo

Reactivos y condiciones: a) NBS, AIBN, CCl₄, 76°C, 16 h b) LiHMDS, THF, -78°C, 1 h; ta, 16 h c) Fe, NH₄Cl, THF/agua, 60°C, 16 h.

Etapa a. A una mezcla de 4-bromo-1-metil-2-nitro-benceno (60 g, 277 mmol, 1,0 eq) y NBS (59,3 g, 333 mmol, 1,2 eq) en CCl₄ (600 mL) se añadió AIBN (5,47 g, 33,3 mmol, 0,12 eq) a ta bajo atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 76°C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el material filtrado se lavó con NaHCO₃ 2 M (2 x 250 ml) y salmuera (400 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0~5% de EtOAc/PE) para proporcionar 4-bromo-1-(bromometil)-2-nitrobenceno (40 g, 135 mmol, 48,8% de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,19 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,75 (dd, J=8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H).

Etapa b. A una mezcla de 3-methylpirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) (31,1 g, 135 mmol, 1,0 eq) en THF (450 ml) se añadió gota a gota LiHMDS (1 M, 203 ml, 1,5 eq.) a -78°C bajo atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a -78°C durante 30 min, luego se añadió una solución de 4-bromo-1-(bromometil)-2-nitrobenceno (40 g, 135 mmol, 1,0 eq) en THF (150 ml) gota a gota a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h, luego se agitó a ta durante 16 h. LCMS mostraba que se había detectado el compuesto deseado. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de solución de NH₄Cl saturada (500 ml) a ta y luego se extrajo con EtOAc (5 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 1000 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0~30% de EtOAc/PE). Se obtuvo 3-[4-bromo-2-nitro-fenil]pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) 3-metilo (15 g, 33,8 mmol, 24,9% de rendimiento) como un amarillo líquido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,04 (d, J=10,0 Hz, 1H), 7,61-7,68 (m, 1H), 7,13 (dd, J=8,0, 2,0 Hz, 1H), 3,70-3,76 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,23-3,49 (m, 5H), 2,25-2,37 (m, 1H), 1,78-1,92 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

Etapa c. A una mezcla de 3-[4-bromo-2-nitro-fenil]pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) 3-metilo (15 g, 33,8 mmol, 1,0 eq) en THF (250 ml) y agua (250 ml) se añadió Fe (18,9 g, 338 mmol, 10,0 eq) y NH₄Cl (18,1 g, 338 mmol, 11,8 ml, 10,0 eq) a 0°C. La mezcla se agitó a 60°C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el material filtrado se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (5 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 60 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente de 0~5% de DCM/MeOH). 7'-bromo-2'-oxo-1',4'-dihidro-2H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carboxilato de terc-butilo (12 g, 31,4 mmol, 93,0% de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,34 (s, 1H), 7,07-7,16 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 3,50-3,57 (m, 1H), 3,24-3,34 (m, 1H), 3,06 (dd, J=10,8, 2,8 Hz, 1H), 2,89 (q, J=11,6 Hz, 2H), 1,94-2,02 (m, 1H), 1,63-1,75 (m, 1H), 1,37 (s, 9H).

Compuesto intermedio C 3-hidroxipirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) 3-metilo

Reactivos y condiciones: a) NaCN, NaHCO₃, Et₂O, agua; b) HCl, 1,4-dioxano, agua; c) Boc₂O, EtOAc, NaHCO₃ (ac); d) Cs₂CO₃, DMF; e) Fe, NH₄Cl, THF, agua; f) TFA, DCM; g) CNBr, K₂CO₃, THF

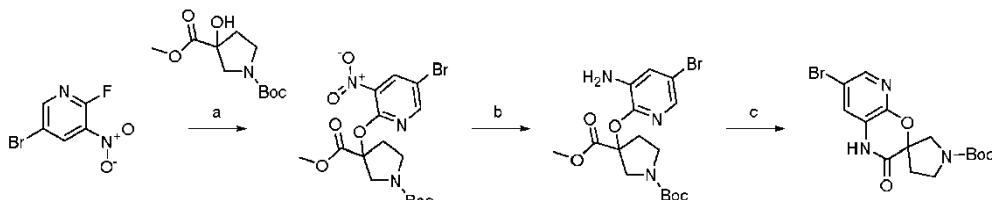
Etapa a. A una solución agitada de N-Boc-3-pirrolidinon-1-ol (Número CAS 101385-93-7; 4,0 g, 21,6 mmol) en éter dietílico (50 ml) y agua (8 ml) se añadió NaHCO₃ (3,6 g, 43 mmol) en agua (5 ml) a 0°C. Se añadió NaCN (3,17 g, 64,8 mmol) a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 24 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (500 ml) y se extrajo con éter dietílico (2 x 300 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, proporcionando 3-ciano-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,21 g, 19,9 mmol). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 6,90 (s, 1H), 3,48-3,63 (m, 2H), 3,36-3,44 (m, 1H), 3,20-3,32 (m, 1H), 2,27-2,33 (m, 1H), 2,13-2,20 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

Etapa b. A una solución agitada de 3-ciano-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,2 g, 19,8 mmol) en MeOH (10,5 ml) se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (42 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. El exceso de disolvente se destiló a presión reducida, proporcionando sal HCl de 3-hidroxipirrolidin-3-carboxilato de metilo (4,2 g, cuantitativo). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: Método 3, 1,140 min, MS: ES+ 146,07.

Etapa c. A una solución agitada de sal HCl de 3-hidroxipirrolidin-3-carboxilato de metilo (4,2 g, 23,204 mmol) en EtOAc (42 ml) se añadió una solución de NaHCO₃ saturada (42 ml) a ta. Se añadió anhídrido Boc (10,12 g, 46,4 mmol) a la mezcla de reacción a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en NaHCO₃ saturado (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄,

5 se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 30% en hexano) produciendo 3-hidroxipirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 3-metilo (2,2 g, 8,979 mmol). LCMS: Método 1, 1,90 min, MS: ES+ 246,2; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 5,87 (s, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 3,41-3,52 (m, 2 H), 3,28-3,32 (M, 2 H), 2,09-2,18 (m, 1 H), 1,91-1,94 (m, 1 H), 1,39 (s, 9 H).

10 *Compuesto intermedio D 7-bromo-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato de terc-butilo*



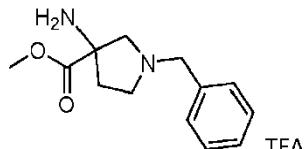
Etapa a. A una solución agitada de 3-hidroxipirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 3-metilo (Compuesto intermedio C; 0,5 g, 2,04 mmol) en THF (30 ml) se añadió una solución de bis(trimetilsilil)amida de sodio (1 M en THF; 2,04 ml, 2,04 mmol) gota a gota a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 5 min. Una solución de 2-fluoro-3-nitro-5-bromopiridina (Número CAS 886372-98-1; Se añadieron 0,493 g, 2,24 mmol) en THF (1 ml) se añadió a la mezcla de reacción a -78°C. La mezcla de reacción se agitó de -78°C a -40°C durante 5 h. La mezcla de reacción resultante se inactivó mediante la adición lenta de solución saturada de cloruro de amonio (20 ml) a -40°C. La mezcla de reacción resultante se calentó a ta y se combinó con otros tres lotes de la misma escala preparados mediante un método idéntico. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se separó y se lavó con salmuera (30 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida.

15 El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 12% en hexano) y se obtuvo 3-((5-bromo-3-nitropiridin-2-il)oxi)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 3-metilo (1,65 g, 3,697 mmol). LCMS: Método 1, 2,539 min, MS: ES+ 390,2, 392,2 (M-2) (M-56); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,78 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 4,00 (d, J=12,0 Hz, 1 H), 3,70 (d, J=12,8 Hz, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 3,48-3,54 (m, 1 H), 3,37-3,46 (m, 1 H), 2,39-2,45 (m, 2 H), 1,39 (d, J=6,4 Hz, 9H).

20 Etapa b. A una solución agitada de 3-((5-bromo-3-nitropiridin-2-il)oxi)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 3-metilo (0,8 g, 1,793 mmol) en THF:agua (1:1; 8 ml), se añadió polvo de hierro (1,0 g, 17,927 mmol) y cloruro de amonio (0,957 g, 17,93 mmol) a ta. La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 18 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió a ta y se combinó con otro lote a la misma escala preparado por un método idéntico. La mezcla de reacción se filtró a través de celite hyflow. El lecho de celite se lavó con EtOAc (100 ml). El material filtrado combinado se vertió en agua (50 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml). La fase orgánica combinada se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando una mezcla de aproximadamente 2:3 de 7-bromo-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato de terc-butilo y 3-((3-amino-5-bromopiridin-2-il)oxi)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 3-metilo (1,45 g, cuantitativo). La mezcla obtenida se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: Método 1, 2,218 min, 2,429 min, MS: ES+ 328,0, 329,0 (M+2) (M-56), 416,1, 418,1

25 Etapa c. A una solución agitada de una mezcla aproximadamente 2:3 de 7-bromo-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato de terc-butilo y 3-((3-amino-5-bromopiridin-2-il)oxi)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 3-metilo (0,7 g, 1,689 mmol) en THF (20 ml), se añadió 1,5,7-triazabiciclo[4.4.0]dec-5-eno (0,235 g, 1,689 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción resultante se combinó con otro lote preparado a la misma escala por un método idéntico. La mezcla de reacción obtenida se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 25% en hexano) proporcionando 7-bromo-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (1,3 g, 3,618 mmol). LCMS: Método 1, 2,125 min, MS: ES+ 328,0, 330,0 (M+2) (M-56); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 11,21 (s, 1 H), 7,96 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,40 (d, J=2,4 Hz, 1 H), 3,68-3,75 (m, 1 H), 3,52-3,60 (m, 2 H), 3,64-3,44 (m, 1 H), 2,32-2,36 (m, 1 H), 2,20-2,22 (m, 1 H), 1,40 (d, J=10,0 Hz, 9 H).

30 *Compuesto intermedio E Sal de TFA de 3-amino-1-bencipirrolidin-3-carboxilato de metilo*



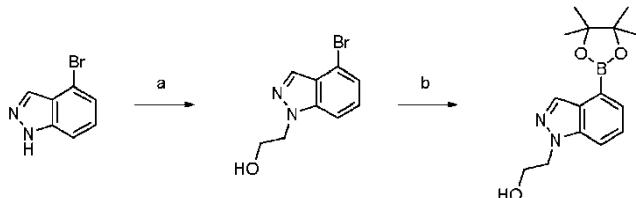
Etapa a. A una solución de éster metílico de Boc-L-serina (Número CAS 2766-43-0; 30,0 g, 136,9 mmol) en DCM (300 ml) se añadió piridina (28,8 ml, 342 mmol) a -50°C y se agitó durante 15 minutos. Se añadió gota a gota cloroformiato de bencilo (25,67 g, 150,5 mmol) a la mezcla de reacción a -50°C. La temperatura de la mezcla de reacción aumentó gradualmente hasta ta. La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 15 h. Después de 15 h se añadieron más piridina (22,0 ml, 274 mmol) y cloroformiato de bencilo (23,3 g, 136,9 mmol) a -50°C y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h. La mezcla de reacción resultante se inactivó con una solución de ácido cítrico al 50% (500 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se recogió y se lavó con una solución de NaHCO₃ saturada (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se trituró con n-hexano (200 ml) proporcionando O-((benciloxi)carbonil)-N-(terc-butoxicarbonil)-L-serinato de metilo (33,25 g, 94,155 mmol). LCMS: Método 3, 4,94 min, MS: ES+ 354,1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,48 (d, *J*=7,2 Hz, 1 H), 7,32-7,41 (m, 5 H), 5,14 (s, 2H), 4,36-4,40 (m, 2H), 4,23-4,26 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 1,37 (S, 9H).

Etapa b. A una solución de O-((benciloxi)carbonil)-N-(terc-butoxicarbonil)-L-serinato de metilo (33,0 g, 93,48 mmol) en DMF (330 ml) se añadió K₂CO₃ (25,88 g, 186,97 mmol) a ta. La mezcla de reacción se calentó a 65°C durante 1 hora. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (1000 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (3 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 3% en hexano) proporcionando 2-(terc-butoxicarbonil)aminoacrilato de metilo (10,39 g, 51,66 mmol). LCMS: Método 1, 2,25 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,49 (s, 1), 3,72 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

Etapa c. A una solución de 2-((terc-butoxicarbonil)aminoacrilato de metilo (10,3 g, 51,24 mmol) en DCM (103 ml) se añadió TFA (0,26 ml) a 0°C. Se añadió lentamente N-(metoximetil)-N-(trimetilsililmetil)-bencilamina (13,35 g, 56,37 mmol) a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min y luego se agitó a ta durante 15 h. Después de 15 h se observó que el material de partida no había reaccionado, por lo que se añadió lentamente de nuevo N-(metoximetil)-N-(trimetilsililmetil)-bencilamina (3,64 g, 15,373 mmol) a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 h más. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (250 ml) y se basificó usando Na₂CO₃. La mezcla resultante se extrajo con DCM (2 x 150 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 20% en hexano) proporcionando 1-bencil-3-((terc-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (13,80 g, 41,294 mmol). LCMS: Método 3, 4,68 min, MS: ES+ 335,3; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,59 (s, 1H), 7,21-7,33 (m, 5H), 3,57-3,62 (m, 5H), 2,99 (d, *J*=10 Hz, 1 H), 2,67 (d, *J*=10 Hz, 1 H), 2,50-2,61 (m, 2H), 2,14-2,18 (m, 1H), 1,98-1,99 (m, 1H), 1,35 (s, 9H).

Etapa d. A una solución de 1-bencil-3-((terc-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (2,00 g, 5,99 mmol) en DCM (20 ml) se añadió TFA (2 ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 hora. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se trituró con éter dietílico (2 x 10 ml) proporcionando sal de TFA de 3-amino-1-bencilpirrolidin-3-carboxilato de metilo (2,50 g, cuantitativa). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: Método 1, 0,70 min, MS: ES+ 235,4.

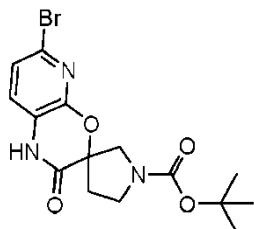
Compuesto intermedio F 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-1-il)etan-1-ol



Etapa a. A una solución de 4-bromo-1H-indazol (Número CAS 186407-74-9; 1,000 g, 5,076 mmol) en DMF (20 ml) se añadieron 2-bromoetanol (0,43 ml, 6,091 mmol) y K₂CO₃ (1,400 g, 10,145 mmol) a ta. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 3 h. La mezcla resultante se vertió en agua helada (50 ml). El material precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con hexano (50 ml) y se secó a alto vacío. El material sólido obtenido contenía una relación regiosomérica de 2:1 por LCMS. El producto deseado se aisló mediante cromatografía en columna (EtOAc al 23% en hexano) proporcionando 2-(4-bromo-1H-indazol-1-il)etan-1-ol (0,700 g, 2,904 mmol). LCMS: Método 1, 1,629 min, MS: ES+ 241,20, 243,20; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,03 (s, 1 H), 7,71 (d, *J*= 8,0 Hz, 1 H), 7,28-7,36 (m, 2 H), 4,87 (t, *J*= 5,6 Hz, 1 H), 4,62 (t, *J*= 5,2 Hz, 2 H), 3,78-3,82 (m, 2 H).

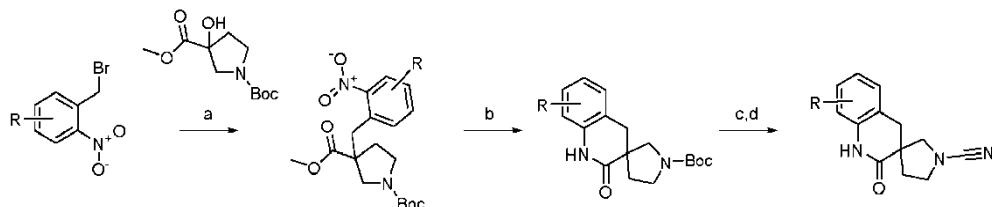
Etapa b. A una solución de 2-(4-bromo-1H-indazol-1-il)etan-1-ol (0,700 g, 2,904 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadieron bis(pinacolato)diborano (1,102 g, 4,356 mmol) y KOAc (0,569 g, 5,808 mmol) a ta. La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min a ta antes de la adición de PdCl₂(dppf) (0,212 g, 0,290 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 1 hora. La mezcla resultante se enfrió a ta y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con n-hexano (10 ml) proporcionando 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-1-il)etano-1-ol (1,0 g). LCMS: Método 1, 1,880 min, MS: ES+ 289,50 [M+1]. Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Compuesto intermedio G 6-bromo-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato de terc-butilo



- 5 Este se preparó de manera similar al Compuesto intermedio D, utilizando 2,6-dibromo-3-nitropiridina (Número CAS 55304-80-8). LCMS: Método 1, 1,892 min, MS: ES+ 384,40, 386,40, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 11,23 (br s, 1 H), 7,31 (d, J= 8,0 Hz, 1 H), 7,23 (d, J= 8,0 Hz, 1 H), 3,69-3,74 (m, 1 H), 3,52-3,62 (m, 3 H), 2,33-2,39 (m, 1 H), 2,21-2,24 (m, 1 H), 1,42 (d, J= 10,4 Hz, 9 H).

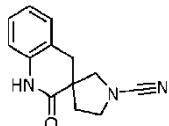
Esquema 1



- 10 Reactivos y condiciones: a) i) LiHMDS, hexano, THF; b) Pd/C al 10%, H₂, MeOH o Fe, NH₄Cl, THF, agua; c) TFA, DCM; d) CNBr, K₂CO₃, THF

Ejemplo 1 2'-Oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo

Síntesis según Esquema 1



- 15 Etapa a. A una solución agitada de pirrolidin-1,3-dicarboxilato de terc-butil metilo (Número CAS 122684-33-7; 1,0 g, 4,367 mmol) en THF seco (15 ml) se añadió LiHMDS 1 M en hexano (1,08 g, 6,55 mmol) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 0,5 h y luego se añadió bromuro de 2-nitrobencilo (1,03 g, 4,803 mmol) a -78°C. La mezcla de reacción resultante se calentó a ta y se agitó durante 16 h. Luego, la mezcla se vertió en una solución saturada de cloruro de amonio (20 ml), se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (5 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 6% en hexano) para proporcionar 3-(2-nitrobencil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 3-metilo (0,48 g, 1,319 mmol). LCMS: Método 1, 2,41 min, MS: ES+ 365,4; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 7,93 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 7,68 (t, J=7,2 Hz, 1 H), 7,53 (t, J=8,0 Hz, 1 H), 7,36-7,41 (m, 1 H), 3,57-3,64 (m, 1 H), 3,34-3,42 (m, 6 H), 3,11-3,20 (m, 2 H), 2,15-2,19 (m, 1 H), 1,88-1,93 (m, 1 H), 1,39 (s, 9 H).

- 20 Etapa b. A una solución agitada de 3-(2-nitrobencil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 3-metilo (0,2 g, 0,549 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió Pd/C seco al 10% (0,2 g) a ta. La mezcla de reacción se purgó con gas H₂ a ta durante 0,5 h. La mezcla de reacción resultante se filtró cuidadosamente a través de celite hyflow y se concentró a presión reducida para producir 2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carboxilato de terc-butilo (0,14 g, 0,463 mmol). LCMS: Método 1, 2,20 min, MS: ES+ 247,4 (M-56); ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm: 7,19-7,24 (m, 2 H), 7,02 (t, J=7,2 Hz, 1 H), 6,90 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 3,71-3,76 (m, 2 H), 3,49-3,69 (m, 2 H), 2,93-3,06 (m, 2 H), 2,14-2,24 (m, 1 H), 1,77-1,89 (m, 1 H), 1,47 (s, 9 H).

- 25 Etapa c. A una solución agitada de 2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carboxilato de terc-butilo (0,13 g, 0,43 mmol) en DCM (1 ml) se añadió TFA (1 ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida produciendo sal de TFA de 1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-2'-ona (0,09 g, 0,285 mmol). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: Método 1, 1,46 min, MS: ES+ 203,3.

Etapa d. A una solución agitada de sal de TFA de 1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-2'-ona (0,08 g, 0,253 mmol) en THF (10 ml) se añadió K_2CO_3 (0,174 g, 1,265 mmol) a ta. Se añadió bromuro de cianógeno (0,032 g, 0,304 mmol) a la mezcla de reacción a ta y la mezcla se agitó a ta durante 0,5 h. La mezcla de reacción resultante se filtró y el exceso de THF se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 30% en hexano) proporcionando 2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo (0,022 g, 0,096 mmol). LCMS: Método 2, 3,26 min, MS: ES+ 228,4; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,36 (s, 1 H), 7,16-7,20 (m, 2 H), 6,93-6,97 (m, 1 H), 6,88 (d, J =7,6 Hz, 1 H), 3,67 (d, J =9,6 Hz, 1 H), 3,51-3,55 (m, 1 H), 3,38-3,44 (m, 1 H), 3,22 (d, J =9,6 Hz, 1 H), 3,02 (d, J =16 Hz, 1 H), 2,89 (s, J =15,6 Hz, 1 H), 1,97-2,04 (m, 1 H), 1,72-1,79 (m, 1 H).

5

10 Los compuestos en la tabla 1 fueron sintetizados utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1.

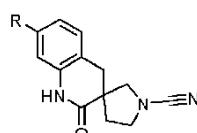
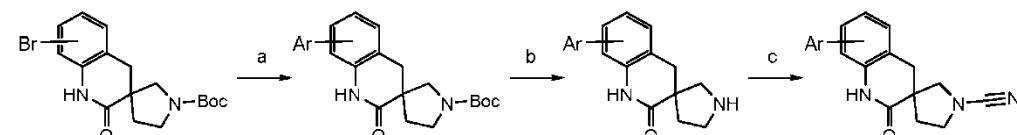


Tabla 1

Ejemplo	R-	Nombre	Número CAS de haluro de bencilo	método LCMS	LCMS RT (min)	MS ES+	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm
2	Cl-	7'-Cloro-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	52311-59-8	2	3,710	262,18	10,64 (s, 1H), 7,22 (d, J =7,2 Hz, 1 H), 6,99 (d, J =6,8 Hz, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 3,67 (d, J =10,0 Hz, 1 H), 3,49-3,52 (m, 1 H), 3,39-3,42 (m, 1 H), 3,22 (d, J =9,2 Hz, 1 H), 3,01 (d, J =15,6 Hz, 1 H), 2,90 (d, J =17,2 Hz, 1 H), 1,98-2,02 (m, 1 H), 1,73-1,78 (m, 1 H).
3	MeO-	7'-Metoxi-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	57559-52-1	3	3,171	ES-256,20	10,28 (s, 1H), 7,09 (d, J =8,4 Hz, 1H), 6,51-6,54 (dd, J =8,4, 2,4 Hz, 1 H), 6,46 (d, J =2,4 Hz, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 3,65 (d, J =9,6 Hz, 1 H), 3,48-3,53 (m, 1 H), 3,37-3,43 (m, 1 H), 3,20 (d, J =9,2 Hz, 1 H), 2,79-2,94 (m, 2 H), 1,96-2,03 (m, 1 H), 1,71-1,78 (m, 1 H).

Esquema 2

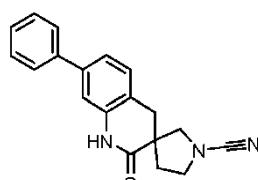


15

Reactivos y condiciones: a) $ArB(OH)_2$, Cs_2CO_3 , $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-dioxano, agua; b) TFA, DCM o $HCl/EtOAc$; c) $CNBr$, K_2CO_3 , THF o $CNBr$, $NaHCO_3$, EtOH

Ejemplo 4 2'-Oxo-7'-fenil-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo

Síntesis según el Esquema 2



20

Etapa a. A una solución agitada de 7'-bromo-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carboxilato de terc-butilo (Compuesto intermedio B; 0,25 g, 0,655 mmol) en 1,4-dioxano:agua (8:2, 10 ml) se añadió ácido fenilborónico (0,16 g, 1,311 mmol) y Cs_2CO_3 (0,427 g, 1,311 mmol) a ta. La mezcla de reacción se desgasificó durante 20 min a ta antes de añadir $Pd(PPh_3)_4$ (0,075 g, 0,065 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 8 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió a ta, se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (5 x 25 ml). La fase orgánica combinada se separó y se lavó con salmuera (2 x 20 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc

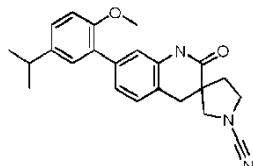
25

al 18% en hexano) proporcionando 2'-oxo-7'-fenil-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carboxilato de terc-butilo (0,21 g, 0,552 mmol). LCMS: Método 1, 2,54 min, MS: ES+ 323,4 (M-56).

Etapas b-c. El compuesto del título se sintetizó usando el compuesto intermedio anterior, siguiendo un procedimiento similar a las etapas c-d del Ejemplo 1. LCMS: Método 2, 4,23 min, MS: ES+ 304,3; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,45 (s, 1 H), 7,57-7,59 (m, 2 H), 7,45-7,49 (m, 2 H), 7,35-7,39 (m, 1 H), 7,25-7,28 (m, 2 H), 7,14 (d, J=1,6 Hz, 1 H), 3,71 (d, J=9,6 Hz, 1 H), 3,52-3,57 (m, 1 H), 3,40-3,46 (m, 1 H), 3,26 (d, J=10,0 Hz, 1 H), 3,07 (d, J=16,0 Hz, 1 H), 2,95 (d, J=16,0 Hz, 1H), 2,03-2,09 (m, 1H), 1,77-1,84 (m, 1H).

Ejemplo 5 7'-(5-isopropil-2-metoxifenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo

Síntesis según el Esquema 2



10 Etapa a. A una solución de 7'-bromo-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carboxilato de terc-butilo (Compuesto intermedio B; 0,2 mmol), ácido (5-isopropil-2-metoxifenil)borónico (0,2 mmol) y Cs₂CO₃ (0,6 mmol, 3 eq) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,2 ml), se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,2 eq) a ta bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 16 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante 15 TLC preparatoria (PE/EtOAc=1:1) proporcionando 7'-(5-isopropil-2-metoxifenil)-2'-oxo-2',4'-dihidro-1'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carboxilato de terc-butilo.

20 Etapa b. A una solución de 7'-(5-isopropil-2-metoxifenil)-2'-oxo-2',4'-dihidro-1'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carboxilato de terc-butilo en EtOAc (1 ml), se añadió HCl/EtOAc (4 M, 1 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo de 7'-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-2'(4'H)-ona se usó para la etapa siguiente directamente sin purificación adicional.

25 Etapa c. A una solución de 7'-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-2'(4'H)-ona en EtOH (2 ml) se añadió bromuro de cianógeno (0,2 mmol) y NaHCO₃ (0,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El crudo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (A: CH₃COONH₄ al 0,078% en agua, B: MeCN) para obtener 7'-(5-isopropil-2-metoxifenil)-2'-oxo-2',4'-dihidro-1'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo (37,25 mg, 99,2 μmol). LCMS: Método 8, 3,353 min, MS: ES+ 376,1.

Los compuestos de la Tabla 2 se sintetizaron utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 5.

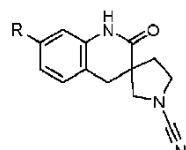
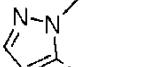
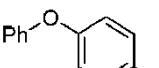
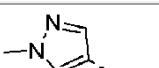
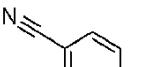
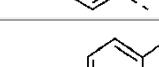
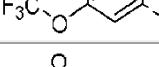
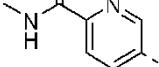
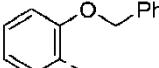
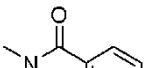
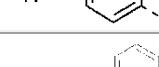
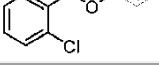
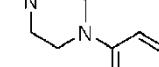
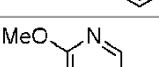
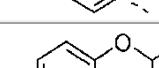
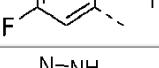
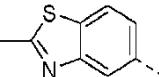
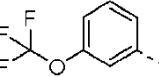
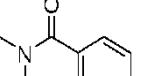
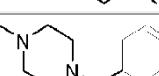
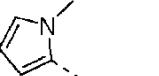


Tabla 2

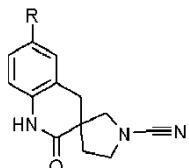
Ejemplo	R	Nombre	Número CAS de ácido borónico	método LCMS	LCMS RT (min)	MS ES+
6		7'-(1,1'-bifenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	5122-94-1	11	2,862	380,1
7		7'-(4-(benciloxi)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	146631-00-7	11	2,835	410,1
8		7'-(2-fluoro-5-metilfenil)-2'-oxo-7',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	166328-16-1	8	3,214	336,1
9		7'-(3-cianofenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	1072945-82-4	8	2,761	329

Ejemplo	R	Nombre	Número CAS de ácido borónico	método LCMS	LCMS RT (min)	MS ES+
10		7'-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espido[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	847818-74-0	10	2,59	308,1
11		2'-oxo-7'-(4-fenoxifenil)-1',4'-dihidro-2'H-espido[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	51067-38-0	11	2,848	396,1
12		7'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espido[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	1022151-50-3	10	2,567	308,1
13		7'-(4-cianofenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espido[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	126747-14-6	8	2,974	329,1
14		7'-(2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espido[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	1022922-16-2	11	3,133	422,1
15		5-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espido[pirrolidin-3,3'-quinolin]-7-il)-N-metilpicolinamida	1006876-27-2	10	2,615	362,1
16		7'-(2-(benciloxi)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espido[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	190661-29-1	11	3,104	410,1
17		4-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espido[pirrolidin-3,3'-quinolin]-7-il)-N-metilbenzamida	121177-82-0	8	2,702	361
18		7'-(3-((2-clorobencil)oxi)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espido[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	845551-45-3	11	3,244	444,1
19		7'-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espido[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	229009-40-9	8	2,492	402,2
20		7'-(6-metoxipiridin-3-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espido[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	13472-61-2	8	2,875	335,1
21		7'-(5-fluoro-2-isopropoxiphenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espido[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	480438-63-9	8	3,271	380,1
22		7'-(3-metil-1H-indazol-6-il)-2'-oxo-7',4'-dihidro-2'H-espido[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	1245816-26-5	8	2,853	358,1
23		7'-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espido[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	832114-06-4	8	2,148	430
24		7'-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espido[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	590418-08-9	8	2,688	358

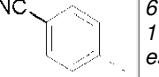
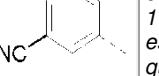
Ejemplo	R	Nombre	Número CAS de ácido borónico	método LCMS	LCMS RT (min)	MS ES+
25		7'-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2'-oxo-7',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	1245816-10-7	8	2,87	358,1
26		N-(3-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-7'-il)fenil)ciclopropanosulfonamida	1072945-67-5	8	2,486	423
27		7'-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	936250-20-3	10	2,045	308
28		2'-oxo-7'-(pirimidin-5-il)-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	109299-78-7	10	1,921	306
29		N-(3-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-7'-il)fenil)acetamida	521069-03-4	8	2,278	361
30		3-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-7'-il)-N,N-dimetilbenzamida	373384-14-6	10	2,291	375
31		N-(4-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-7'-il)fenil)acetamida	101251-09-6	8	2,459	361
32		7'-(4-(morpholinosulfonil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	486422-68-8	8	2,701	453
33		7'-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	857530-80-4	10	2,57	322,1
34		7'-(2-metilpiridin-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	579476-63-4	8	2,321	319,1
35		2'-oxo-7'-(3-(piperidin-1-il)fenil)-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	852227-97-5	11	1,828	387,1
36		N-(2-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-7'-il)fenil)acetamida	169760-16-1	8	2,292	361,1
37		7'-(4-(morpholin-4-carbonil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	656239-38-2	8	2,304	417,1
38		7'-(3-(morpholinosulfonil)fenil)-2'-oxo-7',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	871329-60-1	8	2,952	453,1

Ejemplo	R	Nombre	Número CAS de ácido borónico	método LCMS	LCMS RT (min)	MS ES+
39		7'-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	1002309-52-5	10	1,852	335,1
40		7'-(2-metilbenzo[d]thien-5-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	590417-67-7	8	2,677	375,1
88		2'-oxo-7'-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	179113-90-7	11	3,222	388,0
89		4-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-7-il)-N,N-dimetilbenzamida	405520-68-5	10	2,813	375,2
90		7'-(3-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	957060-92-3	8	2,842	430,3
91		7'-(1-metil-1H-pyrrol-2-il)-2'-oxo-7',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	911318-81-5	8	2,907	307,0

Los compuestos en las Tablas 3.1 y 3.2 se sintetizaron utilizando un procedimiento similar al descrito para el Compuesto intermedio B/Ejemplo 4 utilizando 4-bromo-2-(bromometil)-1-nitrobenceno.



5 Tabla 3.1

Ejemplo	R	Nombre	Ácido borónico Número CAS	método LCMS	LCMS RT (min)	MS ES+	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm
41	Ph-	2'-oxo-6'-fenil-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	98-80-6	3	4,39	304,1	10,45 (s, 1 H), 7,62-7,64 (m, 2 H), 7,49-7,52 (m, 2 H), 7,42-7,46 (m, 2 H), 7,30-7,34 (m, 1 H), 6,99 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 3,69-3,71 (m, 1 H), 3,48-3,57 (m, 1 H), 3,42-3,46 (m, 1 H), 3,25-3,29 (m, 1 H), 3,10 (d, <i>J</i> = 16,0 Hz, 1 H), 2,98 (d, <i>J</i> = 16,0 Hz, 1 H), 2,02-2,07 (m, 1 H), 1,77-1,84 (m, 1 H),
42		6'-(4-cianofenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	126747-14-6	2	3,97	329,24	10,54 (s, 1 H), 7,84-7,91 (m, 4 H), 7,61-7,65 (m, 2 H), 7,00 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 3,71 (d, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1 H), 3,51-3,54 (m, 1 H), 3,40-3,46 (m, 1 H), 3,27 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1 H), 3,11 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3,00 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 2,01-2,07 (m, 1 H), 1,77-1,84 (m, 1 H),
43		6'-(3-cianofenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	150255-96-2	2	3,95	329,24	10,51 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,99 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1 H), 7,78 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1 H), 7,59-7,65 (m, 3 H), 6,99 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 3,71 (d, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1 H), 3,53-3,57 (m, 1 H), 3,40-3,46 (m, 1 H), 3,28 (m, 1 H), 3,10 (d, <i>J</i> = 16,4 Hz, 1

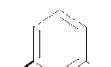
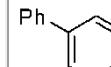
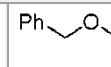
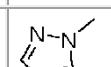
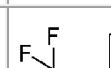
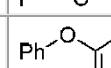
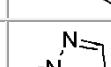
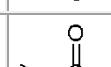
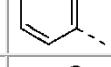
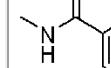
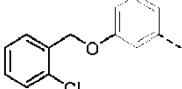
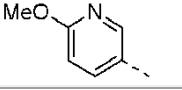
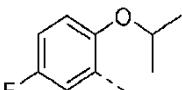
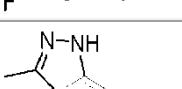
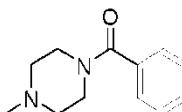
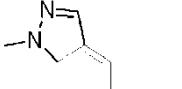
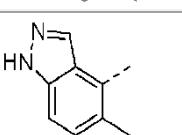
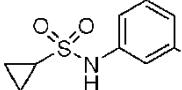
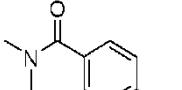
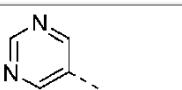
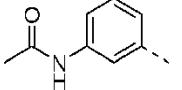
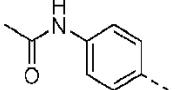
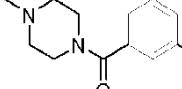
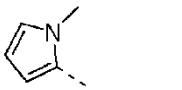
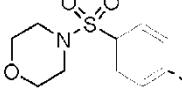
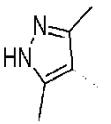
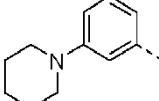
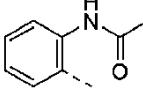
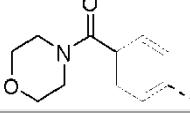
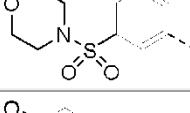
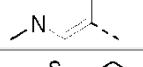
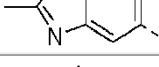
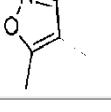
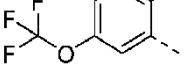
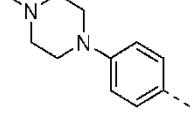
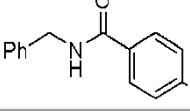
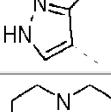
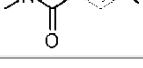
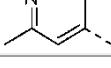
Ejemplo	R	Nombre	Ácido borónico Número CAS	método LCMS	LCMS RT (min)	MS ES+	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm
							H), 3,00 (d, <i>J</i> = 16,4 Hz, 1 H), 2,01-2,08 (m, 1 H), 1,77-1,82 (m, 1 H),
44		6'-(4-fluorofenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H- <i>espiro</i> [pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	1765-93-1	2	4,03	322,24	10,45 (s, 1 H), 7,64-7,68 (m, 2 H), 7,47-7,51 (m, 2 H), 7,27 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2 H), 6,96 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 3,70 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1 H), 3,51-3,56 (m, 1 H), 3,41-3,46 (m, 1 H), 3,26 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1 H), 3,09 (d, <i>J</i> = 15,6 Hz, 1 H), 2,97 (d, <i>J</i> = 16,0 Hz, 1 H), 1,99-2,07 (m, 1 H), 1,76-1,81 (m, 1 H),
45		6'-(3-fluorofenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H- <i>espiro</i> [pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	768-35-4	2	4,04	322,34	10,49 (s, 1 H), 7,54-7,58 (m, 2 H), 7,44-7,49 (m, 3 H), 7,13-7,17 (m, 1 H), 6,97 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 3,71 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 3,51-3,57 (m, 1 H), 3,40-3,46 (m, 1 H), 3,27 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1 H), 3,10 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 2,98 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 1,99-2,07 (m, 1 H), 1,76-1,83 (m, 1 H),

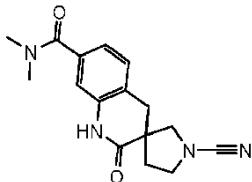
Tabla 3.2

Ejemplo	R	Nombre	método LCMS	LCMS RT (min)	MS ES+
92		6'-(1,1'-bifenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H- <i>espiro</i> [pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	11	3,029	380,1
93		6'-(4-(benciloxi)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H- <i>espiro</i> [pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	10	3,243	410,1
94		6'-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H- <i>espiro</i> [pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	10	1,827	308,1
95		2'-oxo-6'-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1',4'-dihidro-2'H- <i>espiro</i> [pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	10	3,172	388,1
96		2'-oxo-6'-(4-fenoxifenil)-1',4'-dihidro-2'H- <i>espiro</i> [pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	8	3,428	396,1
97		6'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H- <i>espiro</i> [pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	10	1,768	308,1
98		5-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H- <i>espiro</i> [pirrolidin-3,3'-quinolin]-6-il)-N-metilpicolinamida	10	1,857	362,1
99		6'-(2-(benciloxi)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H- <i>espiro</i> [pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	10	3,197	410,1
100		4-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H- <i>espiro</i> [pirrolidin-3,3'-quinolin]-6-il)-N-metilbenzamida	8	2,306	361,2
101		6'-(5-isopropil-2-metoxifenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H- <i>espiro</i> [pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	8	3,302	376,2

Ejemplo	R	Nombre	método LCMS	LCMS RT (min)	MS ES+
102		6'-(3-((2-clorobencil)oxi)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	11	3,134	444,1
103		6'-(6-metoxipiridin-3-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	8	2,570	335,1
104		6'-(5-fluoro-2-isopropoxifenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	8	3,185	380,2
105		6'-(3-metil-1H-indazol-6-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	8	2,564	358,2
106		6'-(4-(4-methylpiperazin-1-carbonil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	8	2,032	430,2
107		6'-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	8	2,551	358,2
108		6'-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	8	2,586	358,2
109		N-(3-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-6'-il)fenil)ciclopropanosulfonamida	8	2,651	423,1
110		4-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-6'-il)-N,N-dimetilbenzamida	10	1,976	375,1
111		2'-oxo-6'-(pirimidin-5-il)-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	10	1,573	306,1
112		N-(3-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-6'-il)fenil)acetamida	8	2,382	361,1
113		N-(4-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-6'-il)fenil)acetamida	8	2,315	361,2
114		6'-(3-(4-methylpiperazin-1-carbonil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	8	2,049	430,2
115		6'-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	8	2,671	307,1
116		6'-(4-(morpholinosulfonil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	8	2,612	453,1

Ejemplo	R	Nombre	método LCMS	LCMS RT (min)	MS ES+
117		6'-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	10	1,660	322,1
118		2'-oxo-6'-(3-(piperidin-1-il)fenil)-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	11	1,886	387,2
119		N-(2-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-6'-il)fenil)acetamida	10	1,874	361,1
120		6'-(4-(morpholin-4-carbonyl)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	8	2,347	417,2
121		6'-(3-(morpholinosulfonil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	10	2,207	470,2
122		6'-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	10	1,538	335,1
123		6'-(2-metilbenzo[d]thiazol-5-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	8	2,750	375,1
124		6'-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	10	2,324	323,2
125		6'-(2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	10	3,215	422,1
126		6'-(4-(4-methylpiperazin-1-il)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	8	1,966	402,3
127		N-bencil-4-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-6'-il)benzamida	10	2,769	437,2
128		6'-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	10	1,984	308,2
129		6'-(4-(morpholinometil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	8	1,906	403,3
130		3-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-6'-il)-N,N-dimetilbenzamida	10	2,275	375,1
131		6'-(2-metilpiridin-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo	8	1,706	319,2

Ejemplo 46 1-Ciano-N,N-dimetil-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-7'-carboxamida



Etapa a. A una solución agitada de 7'-bromo-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carboxilato de terc-butilo (Compuesto intermedio B; 0,75 g, 1,967 mmol) en MeOH (20 ml) se añadieron acetato de sodio (0,81 g, 9,837 mmol) y complejo PdCl₂(dppf) DCM (0,32 g) a ta en un autoclave. La mezcla de reacción se calentó a 120°C

5 bajo una presión de monóxido de carbono de 30 kg durante 4 días. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se filtró a través de celite hyflow y se lavó con MeOH (5 x 30 ml). El material filtrado se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante chromatografía ultrarrápida (EtOAc al 38% en hexano) proporcionando 7'-metil 2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H -espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1,7'-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) (0,37 g, 1,025 mmol). LCMS: Método 1, 2,159 min, MS: ES+ 305,08 (M-56); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 10,44 (s, 1 H), 7,50 -7,56 (m, 2 H), 7,34 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,57 (t, J=9,6 Hz, 1 H), 3,35-3,36 (m, 2 H), 2,96-3,11 (m, 3 H), 1,91-2,01 (m, 1 H), 1,68-1,74 (m, 1 H), 1,39 (d, J=4,8 Hz, 9H).

Etapa b. A una solución agitada de 7'-metil 2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1,7'-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) (0,35 g, 0,969 mmol) en THF:agua (1:1; 20 ml) se añadió NaOH (0,077 g, 1,939 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se acidificó con HCl diluido (30 ml) y se extrajo con EtOAc (10 x 50 ml). La fase orgánica combinada se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-7'-carboxílico (0,26 g, 0,749 mmol). LCMS: Método 1, 1,929 min, MS: ES+ 291,1 (M-56); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

10 δ ppm 12,92 (br s, 1 H), 10,43 (s, 1 H), 7,48-7,57 (m, 2 H), 7,30 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 3,54-3,59 (m, 1 H), 3,22-3,34 (m, 2 H), 2,95-3,10 (m, 3 H), 1,99-2,01 (m, 1 H), 1,68-1,73 (m, 1 H), 1,38 (d, J=4,4 Hz, 9 H).

Etapa c. A una solución agitada de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-7'-carboxílico (0,25 g, 0,72 mmol) en THF (10 ml) se añadieron HATU (0,41 g, 1,08 mmol) y DIPEA (0,185 g, 1,44 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 25 min. Se añadió una solución de dimetilamina (2 M en THF; 0,72 ml, 1,44 mmol) a la mezcla de reacción a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (5 x 50 ml). La fase orgánica combinada se separó y se lavó con una solución de NaHCO₃ saturada (25 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante chromatografía ultrarrápida (EtOAc al 80% en hexano) proporcionando 7'-(dimetilcarbamoil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro-[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carboxilato de terc-butilo (0,26 g, 0,696 mmol). LCMS: Método 1, 1,909 min, MS: ES+ 318,18 (M-56); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

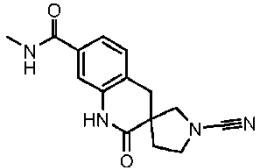
20 δ ppm 10,36 (s, 1 H), 7,23 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 6,95-6,97 (m, 1 H), 6,87 (d, J=1,2 Hz, 1 H), 3,54-3,60 (m, 1 H), 3,36-3,69 (m, 1 H), 3,21-3,28 (m, 1 H), 3,07-3,11 (m, 1 H), 2,88-3,03 (m, 8 H), 1,96 -2,06 (m, 1 H), 1,67-1,75 (m, 1 H), 1,39 (s, 9 H).

Etapa d. A una solución agitada de 7'-(dimetilcarbamoil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carboxilato de terc-butilo (0,25 g, 0,669 mmol) en THF (3 ml) se añadió gota a gota TFA (0,25 ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se concentró al vacío. El material crudo resultante se lavó con hexano y se secó al vacío para obtener sal de TFA de N,N-dimetil-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-7'-carboxamida (0,21 g, 0,542 mmol). LCMS: Método 1, 1,289 min, MS: ES+ 274,21; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

30 δ ppm 10,6 (s, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 7,25 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 6,99 (d, 1,2 Hz, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 3,66 (t, J=4,8 Hz, 1 H), 3,32-3,41 (m, 1 H), 3,16 (t, J=7,6 Hz, 2 H), 3,00-3,06 (m, 1 H), 2,91-2,97 (m, 6 H), 2,01-2,07 (m, 1 H), 1,82-1,87 (m, 1 H).

Etapa e. A una solución agitada de sal de TFA de N,N-dimetil-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-7'-carboxamida (0,2 g, 0,516 mmol) en THF (12 ml) se añadió K₂CO₃ (0,356 g, 2,584 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se filtró, se lavó con THF (30 ml) y el material filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante chromatografía ultrarrápida (la columna se empaquetó en hexano; el gradiente de EtOAc se incrementó gradualmente hasta el 100%) produciendo 1-ciano-N,N-dimetil-2'-oxo-1',4'-dihidro- 2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-7'-carboxamida (0,13 g, 0,435 mmol). LCMS: Método 2, 2,833 min, MS: ES+ 299,21; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,46 (s, 1 H), 7,24 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 6,97 (dd, J=1,6 Hz, 7,6 Hz, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 3,69 (d, J=9,6 Hz, 1 H), 3,51-3,56 (m, 1 H), 3,39-3,45 (m, 2 H), 3,24 (d, J= 9,6 Hz, 1 H), 3,05 (d, J=16,0 Hz, 1 H), 2,91-2,97 (m, 6 H), 2,00-2,07 (m, 1 H), 1,74-1,81 (m, 1 H).

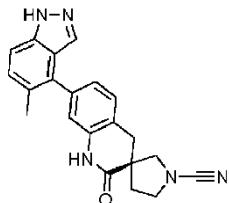
Ejemplo 47 1-Ciano-N-metil-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-7'-carboxamida



Etapas a-e. El compuesto del título se sintetizó siguiendo un procedimiento similar al Ejemplo 46 usando metilamina (2 M en THF) en la etapa c. LCMS: Método 2 RT 2,493 min, MS: ES+ 285,27; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm:

5 10,47 (s, 1 H), 8,35 (d, *J*=4,8 Hz, 1 H), 7,35-7,39 (m, 2 H), 7,26 (d, *J*=8 Hz, 1 H), 3,68 (d, *J*=9,6 Hz, 1 H), 3,49-3,55 (m, 1 H), 3,38-3,44 (m, 1 H), 3,22 (d, *J*= 9,6 Hz, 1 H), 3,06 (d, *J*=16,0 Hz, 1 H), 2,95 (d, *J*=16,4 Hz, 1 H), 2,75 (d, *J*=4,4 Hz, 3 H), 1,97-2,03 (m, 1 H), 1,74-1,78 (m, 1 H).

Ejemplo 132 (R)-7'-(5 metil-1H indazol-4 il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo



10 Etapa a. A una solución de 4-bromo-2-nitrobenzaldehído (Número CAS 5551-12-2; 10,000 g, 43,478 mmol) en MeOH (120 ml) se añadieron malonato de isopropilideno (Número CAS 2033-24-1; 6,260 g, 43,478 mmol), 1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboxilato de dietilo (Número CAS 1149-23-1; 11,000 g, 43,478 mmol) y L-prolina (Número CAS 147-85-3; 0,99 g, 8,690 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 15% en n-hexano) proporcionando 5-(4-bromo-2-nitrobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (14,500 g, 40,503 mmol). LCMS: Método 1, 3,269 min, MS: ES+ 358,0, 359,0.

15 Etapa b. A una solución de 5-(4-bromo-2-nitrobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (14,00 g, 39,106 mmol) en MeOH (120 ml), se añadió yoduro de N,N-dimetilmeleniminio (Número CAS 33797-51-2; 18,08 g, 97,297 mmol) a ta. La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió a ta y se destiló a presión reducida. La mezcla resultante se disolvió en éter dietílico (500 ml) y se lavó con solución de NaHCO₃ saturada (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 15% en n-hexano) proporcionando 2-(4-bromo-2-nitrobencil)acrilato de etilo (10,00 g, 31,847 mmol). Este material se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

20 Etapa c. A una solución de 2-(4-bromo-2-nitrobencilo)acrilato de etilo (10,00 g, 31,847 mmol) en MeCN (80 ml) se añadió una solución de N-(metoximetil)-N-(trimetilsililmetil)benzamina (Número CAS 93102-05-7; 9,829 g, 41,471 mmol) en MeCN (20 ml) a 0°C. Se añadió AgF en porciones (4,444 g, 35,030 mmol) a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla resultante se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc (100 ml). El material filtrado se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (10 x 100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 11% en n-hexano) proporcionando 1-bencil-3-(4-bromo-2-nitrobencil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (11,500 g, 26,558 mmol). LCMS: Método 1, 1,904, MS: ES+ 433,1, 435,1.

25 Etapa d. A una solución de 1-bencil-3-(4-bromo-2-nitrobencil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (11,50 g, 26,558 mmol) en THF (100 ml) se añadió una solución de NH₄Cl (14,20 g, 265,47 mmol) en agua (100 ml) seguido de Fe en polvo (14,81 g, 265,41 mmol) a ta. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 16 h. La mezcla resultante se enfrió a ta, se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc (5 x 100 ml). El material filtrado resultante se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo en EtOAc (10 x 100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 80-100% en n-hexano) proporcionando 1-bencil-7'-bromo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-2'-ona piridina (7,140 g, 19,245 mmol). LCMS: Método 1, 1,781, MS: ES+ 371,1, 373,1.

30 Etapa e. A una solución agitada de 1-bencil-7'-bromo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-2'-ona piridina (0,300 g, 0,801 mmol) y ácido 5-metil-1H-indazol-4-ilborónico (Número CAS 1245816-10-7; 0,214 g, 1,216 mmol) en 1,4-dioxano:agua (4:1, 12 ml) se añadió Cs₂CO₃ (0,528 g, 1,624 mmol) a ta. La mezcla de reacción se desgasificó durante 15 min antes de la adición de Pd(PPh₃)₄ (0,046 g, 0,039 mmol) a ta. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 16 h. La mezcla resultante se enfrió a ta, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (5 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 40-80% en n-hexano) proporcionando 1-bencil-7'-(5-metil-1H-

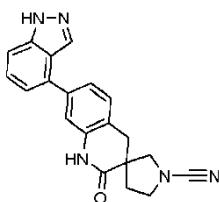
indazol-4-il)-1',4'-dihidro-2 'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-2'-ona (0,200 g, 0,473 mmol). LCMS: Método 1, 1,783 min, MS: ES+ 423,52.

Etapa F. A una solución de 1-bencil-7'-(5-metil-1H-indazol-4-il)-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-2'-ona (0,180 g, 0,426 mmol) en THF (10 ml) se añadió K_2CO_3 (0,058 g, 0,420 mmol) y CNBr (0,045 g, 0,426 mmol) a 0°C.

5 La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó a ta durante 6 h. La mezcla resultante se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (5 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH al 3% en DCM), se purificó adicionalmente mediante TLC preparativa usando (MeOH al 3% en DCM) proporcionando el racemato del compuesto deseado (0,037 g, 0,104 mmol). LCMS: Método 1, 1,776 min, MS: ES+ 358,40, 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 13,05 (s, 1 H), 10,40 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,43-7,45 (m, 1 H), 7,28-7,34 (m, 2 H), 7,00-7,02 (m, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 3,75 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 3,56-3,58 (m, 1 H), 3,45-3,47 (m, 1 H), 3,30 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 3,09-3,13 (m, 1 H), 2,98-3,02 (m, 1 H), 2,28 (s, 3 H), 2,09-2,14 (m, 1 H), 1,82-1,87 (m, 1 H).

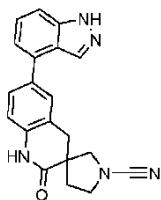
10 Los enantiómeros se separaron mediante purificación SFC quiral usando IPA al 25% en CO_2 líquido durante 13 minutos en una columna Chiralpak IB de 250 x 20,0 mm, 5 micras con un caudal de 70,0 ml/min y ABPR de 100 bar para producir el compuesto del título. La estereoquímica absoluta se asignó por analogía a Ejemplo 63. LCMS: Método 1 RT 1,888 min, MS: ES+ 358,32; HPLC quiral: Columna Chiralpak IB 250 x 4,6 mm, 5 micras, caudal 1 ml/min, 6,82 min, IPA al 40% en n-hexano RT 9,26 min; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 13,05 (s, 1 H), 10,40 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,43-7,45 (m, 1 H), 7,28-7,34 (m, 2 H), 7,00-7,02 (m, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 3,75 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 3,56-3,58 (m, 1 H), 3,45-3,47 (m, 1 H), 3,30 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 3,09-3,13 (m, 1 H), 2,98-3,02 (m, 1 H), 2,28 (s, 3 H), 2,09-2,14 (m, 1 H), 1,82-1,87 (m, 1 H).

20 Ejemplo 133 7'-(1H-Indazol-4-il)-2'-oxo-1,4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo



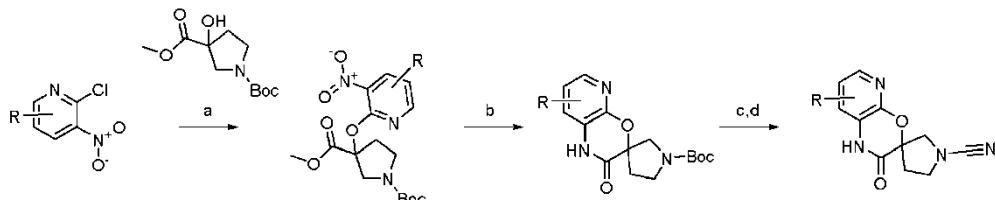
25 Se preparó usando un método similar a las etapas a-f del Ejemplo 132 usando ácido indazol-4-borónico (Número CAS 1023595-17-6) en la etapa e. LCMS: Método 3 RT 3,815 min, MS: ES+ 343,99; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 13,24 (s, 1 H), 10,44 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,40-7,44 (m, 1 H), 7,31-7,36 (m, 3 H), 7,20 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,73 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 3,53-3,58 (m, 1 H), 3,41-3,50 (m, 1 H), 3,28 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 3,08-3,12 (m, 1 H), 2,88-2,97 (m, 1 H), 2,06-2,12 (m, 1 H), 1,79-1,86 (m, 1 H).

Ejemplo 134 6'-(1H-Indazol-4-il)-2'-oxo-1,4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo



30 Se preparó en un método similar al Ejemplo 133 utilizando 5-bromo-2-nitrobenzaldehído (Número CAS 20357-20-4) en la primera etapa. LCMS: Método 3 RT 3,517 min, MS: ES+ 344,06; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 13,19 (s, 1 H), 10,50 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 7,56-7,59 (m, 2 H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,40 (t, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,20 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 3,73 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 3,54-3,62 (m, 1 H), 3,39-3,47 (m, 1 H), 3,30 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 3,02-3,17 (m, 2 H), 2,03-2,09 (m, 1 H), 1,78-1,88 (m, 1 H).

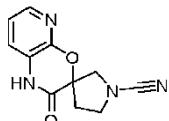
35 Esquema 3



Reactivos y condiciones: a) Cs_2CO_3 , DMF, 60°C; b) Fe, NH_4Cl , THF, agua, 60°C; c) TFA, DCM, 0°C; d) CNBr, K_2CO_3 , THF, 0°C

Ejemplo 48 2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo

Síntesis según el Esquema 3



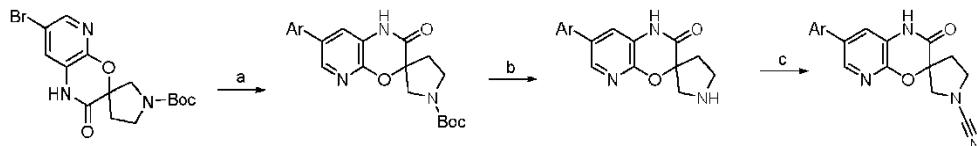
5 Etapa a. A una solución agitada de 2-cloro-3-nitropiridina (Número CAS 5470-18-8; 0,5 g, 3,154 mmol) en DMF (10 ml) se añadieron 3-hidroxipirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) 3-metilo (Compuesto intermedio C; 0,62 g, 2,524 mmol) y Cs_2CO_3 (3,08 g, 9,463 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua helada (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 70 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando alúmina neutra (EtOAc al 25% en hexano) produciendo 3-((3-nitropiridin-2-il)oxi)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) 3-metilo (0,12 g, 0,327 mmol). LCMS: Método 1, 2,20 min, MS: ES+ 368,5; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,51 (d, J =8,0 Hz, 1 H), 8,44 (dd, J =1,6 Hz, 4,8 Hz, 1 H), 7,30 -7,34 (m, 1 H), 3,97-4,04 (m, 1 H), 3,68-3,71 (m, 1 H), 3,63 (s, 3 H), 3,44-3,48 (m, 2 H), 2,41-2,45 (m, 2 H), 1,38 (s, 9 H).

10 Etapa b. A una solución agitada de 3-((3-nitropiridin-2-il)oxi)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) 3-metilo (0,1 g, 0,272 mmol) en THF:agua (1:1; 10 ml) se añadió polvo de hierro (0,15 g, 2,724 mmol) y NH_4Cl (0,15 g, 2,724 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando alúmina neutra (MeOH al 5% en DCM), lo que produjo 2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (0,065 g, 0,213 mmol). LCMS: Método 1, 1,95 min, MS: ES+ 306,3; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 11,09 (s, 1 H), 7,85 (d, J =4,4 Hz, 1 H), 7,29 (dd, J =1,6 Hz, 7,6 Hz, 1 H), 7,09 (dd, J =4,8 Hz, 7,6 Hz, 1 H), 3,68-3,76 (m, 1 H), 3,50-3,57 (m, 2 H), 3,39-3,45 (m, 1 H), 2,32-2,40 (m, 1 H), 2,14-2,17 (m, 1 H), 1,39 (s, 9 H).

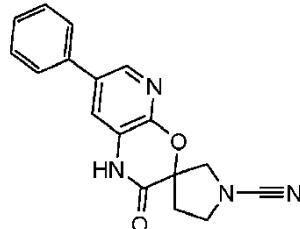
15 Etapa c. A una solución agitada de 2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (0,06 g, 0,197 mmol) en DCM (5 ml), se añadió TFA (0,3 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se destiló azeotrópicamente usando DCM (3 x 5 ml) y se trituró con hexano (2 x 3 ml) produciendo sal de TFA de espiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona (0,08 g, cuantitativa). Ese material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: Método 1, 0,44 min, MS: ES+ 206,2; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 11,29 (s, 1 H), 9,48 (br, s, 1 H), 7,80 (d, J =4,0 Hz, 1 H), 7,33 (d, J =7,2 Hz, 1 H), 7,13 (t, J =6,0 Hz, 1 H), 3,77-3,81 (m, 1 H), 3,63-3,66 (m, 1 H), 3,39-3,45 (m, 2 H), 2,31-2,36 (m, 2 H).

20 Etapa d. A una solución agitada de sal de TFA de espiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona (0,08 g, 0,25 mmol) en THF (5 ml) se añadió K_2CO_3 (0,17 g, 1,253 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 min. Se añadió bromuro de cianógeno (0,032 g, 0,301 mmol) a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min. La mezcla de reacción resultante se filtró y el exceso de THF se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando alúmina neutra (MeOH al 5% en DCM) proporcionando 2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo (0,04 g, 0,174 mmol). LCMS: Método 3, 2,40 min, MS: ES+ 231,1; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 11,18 (s, 1 H), 7,87 (d, J =8,0 Hz, 1 H), 7,30 (d, J =6,8 Hz, 1 H), 7,10 (dd, J =4,8 Hz, 7,2 Hz, 1 H), 3,86 (d, J =11,2 Hz, 1 H), 3,71 (d, J =11,6 Hz, 1 H), 3,57-3,67 (m, 2 H), 2,35-2,43 (m, 1 H), 2,21-2,25 (m, 1 H).

30 40 Esquema 4

Reactivos y condiciones: a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Cs_2CO_3 , 1,4-dioxano, agua; b) TFA, DCM; c) bromuro de cianógeno, K_2CO_3 , THF

Ejemplo 49 2-Oxo-7-fenil-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo



Etapa a. A una solución agitada de 7-bromo-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (Compuesto intermedio D; 0,25 g, 0,651 mmol) en 1,4-dioxano:agua (4:1; 10 ml), se añadió Cs₂CO₃ (0,423 g, 1,301 mmol) a ta. La mezcla de reacción se desgasificó durante 20 min antes de la adición de Pd(PPh₃)₄ (0,075 g, 0,065 mmol) y ácido fenilborónico (0,158 g, 1,301 mmol) a ta. La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 18 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió a ta, se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se separó y se lavó con salmuera (20 ml). La fase orgánica combinada se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante chromatografía ultrarrápida (EtOAc al 30% en hexano) proporcionando 2-oxo-7-fenil-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (0,22 g, 0,783 mmol). LCMS: Método 1, 2,328 min, MS: ES+ 382,3; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,19 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,62 (d, J=7,2 Hz, 2 H), 7,50 (t, J=7,6 Hz, 3 H), 7,41 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 3,72-3,80 (m, 1 H), 3,54-3,62 (m, 2 H), 3,44-3,51 (m, 1 H), 2,18-2,24 (m, 1 H), 2,033-2,41 (m, 1 H), 1,42 (d, J=10,0 Hz, 9 H).

Etapa b. A una solución agitada de 2-oxo-7-fenil-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (0,21 g, 0,551 mmol) en DCM (10 ml), se añadió TFA (1,05 ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h. La mezcla de reacción resultante se concentró al vacío. El residuo obtenido se destiló azeotrópicamente con DCM (2 x 20 ml). El material obtenido se lavó con éter dietílico (2 x 20 ml) y se secó al vacío para obtener sal de TFA de 7-fenilespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona (0,21 g, 0,531 mmol). LCMS: Método 1, 1,578 min, MS: ES+ 282,18.

Etapa c. A una solución agitada de sal de TFA de 7-fenilespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona (0,2 g, 0,506 mmol) en THF (10 ml) se añadió K₂CO₃ (0,208, 1,517 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 min. Bromuro de cianógeno (0,063 g, 0,607 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se separó y se lavó con salmuera (20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante chromatografía ultrarrápida (MeOH al 1,4% en DCM) proporcionando 2-oxo-7-fenil-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo (0,085 g, 0,278 mmol). LCMS: Método 1, 1,855 min, MS: ES+ 307,37; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,28 (s, 1 H), 8,17 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,62 (d, J=1,2 Hz, 2 H), 7,50 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 7,41 (J=7,6 Hz, 1H), 3,88 (d, J=11,6 Hz, 1 H), 3,77 (dd, J=1,2 Hz, 11,2 Hz, 1 H), 3,60-3,72 (m, 2 H), 2,38-2,44 (m, 1 H), 2,27-2,32 (m, 1 H).

Los compuestos en Tabla 4 se prepararon de manera similar al Ejemplo 49.

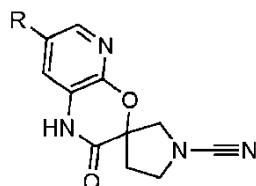
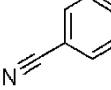
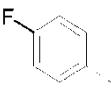
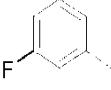
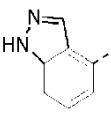
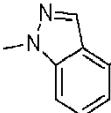
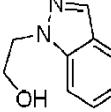
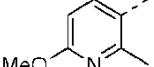


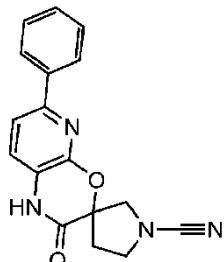
Tabla 4

Ejemplo	R	Nombre	Número CAS de ácido borónico	método LCMS	LCMS RT (min)	MS ES+	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm
50		7-(4-cianofenil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo	126747-14-6	2	3,38	332,13	11,33 (s, 1H), 8,28 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,54 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 3,89 (d, J = 11,2 Hz, 1 H), 3,76-3,79 (dd, J = 11,2, 1,2 Hz, 1 H), 3,59-3,71 (m, 2 H), 2,39-2,41

Ejemplo	R	Nombre	Número CAS de ácido borónico	método LCMS	LCMS RT (min)	MS ES+	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm
							(m, 1 H), 2,28-2,33 (m, 1 H),
51		7-(3-cianofenil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo	150255-96-2	2	3,39	332,08	11,34 (s, 1 H), 8,27 (d, J=2 Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,97 (d, J=8 Hz, 1 H), 7,88 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,70 (t, J=7,6 Hz, 1 H), 7,53-7,54 (m, 1 H), 3,89 (d, J=10,8 Hz, 1 H), 3,77 (d, J=11,2 Hz, 1 H), 3,60-3,72 (m, 2 H), 2,39-2,45 (m, 1 H), 2,27-2,33 (m, 1 H),
52		7-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo	1765-93-1	2	3,53	325,14	11,28 (s, 1 H), 8,16 (d, J=2 Hz, 1 H), 7,55-7,68 (m, 2 H), 7,45-7,46 (m, 1 H), 7,30-7,35 (m, 2 H), 3,88 (d, J=11,2 Hz, 1 H), 3,76 (d, J=11,6 Hz, 1 H), 3,59-3,71 (m, 2 H), 2,37-2,45 (m, 1 H), 2,26-2,32 (m, 1 H),
53		7-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo	768-35-4	2	3,64	325,09	11,29 (s, 1 H), 8,23 (d, J=2,4 Hz, 1 H), 7,46-7,57 (m, 4 H), 7,23-7,27 (m, 1 H), 3,89 (d, J=11,2 Hz, 1 H), 3,77 (d, J=11,6 Hz, 1 H), 3,60-3,72 (m, 2 H), 2,39-2,44 (m, 1 H), 2,27-2,33 (m, 1 H),
135		7-(1H-Indazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo	1023595-17-6	3	2,826	346,98	13,33 (s, 1 H), 11,24 (s, 1 H), 8,23 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,66 (d, J=2,4 Hz, 1 H), 7,59 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,45 (t, J=8,4 Hz, 1 H), 7,24 (d, J=6,8 Hz, 1 H), 3,89-3,92 (m, 1 H), 3,78-3,81 (m, 1 H), 3,61-3,73 (m, 2 H), 2,38-2,43 (m, 1 H), 2,32-2,36 (m, 1 H),
136		7-(1-metil-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo	1001907-60-3	3	2,988	361,10	11,23 (s, 1 H), 8,23 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,63-7,69 (m, 2 H), 7,51 (t, J=8,0 Hz, 1 H), 7,28 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 4,10 (s, 3 H), 3,89-3,92 (m, 1 H), 3,79-3,82 (m, 1 H), 3,64-3,71 (m, 2 H), 2,41-2,45 (m, 1 H), 2,33-2,36 (m, 1 H),
137		7-(1-(2-hidroxietil)-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo	F intermedio	3	2,596	391,15	11,24 (s, 1 H), 8,20 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,70 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,62 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,46 (t, J=8,4 Hz, 1 H), 7,23 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 4,86-4,88 (m, 1 H), 4,46-4,49 (m, 2 H), 3,87-3,90 (m, 1 H), 3,77-3,83 (m, 3 H), 3,60-3,70 (m, 2 H), 2,39-2,42 (m, 1 H), 2,31-2,34 (m, 1 H),

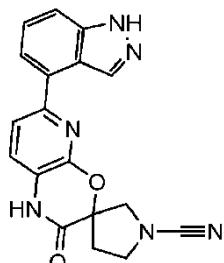
Ejemplo	R	Nombre	Número CAS de ácido borónico	método LCMS	LCMS RT (min)	MS ES+	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm
138		7-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo	459856-12-3	3	3,107	352,10	11,24 (s, 1 H), 7,86 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,58 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,24 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 6,74 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 3,88-3,90 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,76-3,79 (m, 1 H), 3,62-3,70 (m, 2 H), 2,41-2,44 (m, 1 H), 3,37 (s, 3 H), 2,32-2,36 (m, 1 H),

Ejemplo 54 2-Oxo-6-fenil-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo



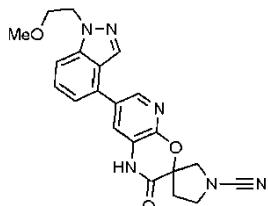
5 Se preparó por un método similar al Ejemplo 49 usando el Compuesto intermedio G y 2,6-dicloro-3-nitropiridina. LCMS: Método 2 RT 3,624 min, MS: ES+ 307,21; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 11,25 (s, 1 H), 7,97 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,69 (d, J=8 Hz, 1 H), 7,36-7,48 (m, 4 H), 3,89 (d, J=11,2 Hz, 1 H), 3,78 (d, J=112 Hz, 1 H), 3,64-3,68 (m, 2 H), 2,39-2,41 (m, 1 H), 2,30-2,32 (m, 1 H).

Ejemplo 139 6-(1H-Indazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo



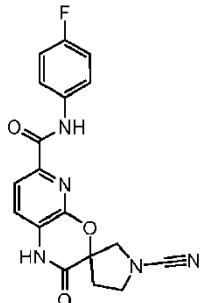
10 Se preparó por un método similar al Ejemplo 135 usando el Compuesto intermedio G y 2,6-dicloro-3-nitro-piridina. LCMS: Método 3 RT 2,947 min, MS ES+ 347,05; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 13,20 (s, 1 H), 11,31 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 7,80 (d, J= 8,0 Hz, 1 H), 7,63 (d, J= 7,2 Hz, 1 H), 7,58 (d, J= 8,4 Hz, 1 H), 7,41-7,44 (m, 2 H), 3,88-3,91 (m, 1 H), 3,80-3,83 (m, 1 H), 3,67-3,71 (m, 2 H), 2,38-2,43 (m, 1 H), 2,32-2,36 (m, 1 H).

15 Ejemplo 140 7-(1-(2-Metoxietil)-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo



20 Se preparó con un método similar al Compuesto intermedio F/Ejemplo 137 utilizando 2-bromoetil metil éter (Número CAS 6482-24-2). LCMS: Método 3 RT 3,072 min, MS: ES+ 405,15; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 11,26 (s, 1 H), 8,23 (d, J= 2,0 Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,73 (d, J= 8,8 Hz, 1 H), 7,64 (d, J= 2,0 Hz, 1 H), 7,48 (t, J= 8,4 Hz, 1 H), 7,26 (d, J= 6,8 Hz, 1 H), 4,61-4,63 (m, 2 H), 4,00-4,03 (m, 1 H), 3,77-3,90 (m, 3 H), 3,61-3,71 (m, 2 H), 3,20 (s, 3 H), 2,41-2,44 (m, 1 H), 2,32-2,36 (m, 1 H).

Ejemplo 141 1'-Ciano-N-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-6-carboxamida



Etapa a. A una solución de 6-bromo-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (Compuesto intermedio G; 0,300 g, 0,783 mmol) en MeOH seco (5 ml) se añadió NaOAc (0,322 g, 3,912 mmol) a ta preparado en autoclave. La mezcla de reacción se desgasificó durante 30 min antes de la adición de complejo de PdCl₂(dppf) DCM (0,046 g, 0,039 mmol) a ta y se aplicó una presión 25 kg/cm² de H₂ en el autoclave. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 48 h. La mezcla de reacción resultante se combinó con otro lote preparado a la misma escala por un método idéntico. La mezcla de reacción resultante se enfrió a ta y se filtró a través de celite. El material filtrado resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH al 1,7% en DCM) y se obtuvo 2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1',6-dicarboxilato de 1'-(terc-butilo) 6-metilo (0,400 g, 1,102 mmol). LCMS: Método 1, 1,658 min, MS: ES+ 364,58 [M+1].

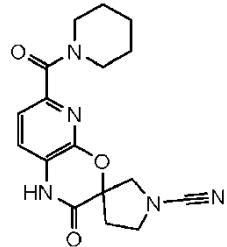
Etapa b. A una solución de 2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1',6-dicarboxilato de 1'-(terc-butilo) 6-metilo (0,400 g, 1,102 mmol) en THF:agua (1:1, 5 ml), se añadió NaOH (0,088 g, 2,203 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (50 ml) y se acidificó usando una solución saturada de ácido cítrico. La mezcla resultante se extrajo en EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, obteniéndose ácido 1'-(terc-butoxicarbonil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-6-carboxílico (0,350 g, 1,003 mmol). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: Método 1, 1,507 min. MS: ES+ 350,60 [M+1]

Etapa c. A una solución de ácido 1'-(terc-butoxicarbonil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-6-carboxílico (0,330 g, 0,945 mmol) en THF (5 ml) se añadieron HATU (0,538 g, 1,418 mmol) y DIPEA (0,244 g, 1,890 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. Se añadió 4-fluoro anilina (Número CAS 371-40-4; 0,126 g, 1,134 mmol) a la mezcla de reacción a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. La mezcla resultante se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH al 2,2% en DCM) y se obtuvo 6-((4-fluorofenil)carbamoil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (0,250 g, 0,565 mmol). LCMS: Método 1, 2,059 min, MS: ES+ 443,70 [M+1]

Etapa d. A una solución de 6-((4-fluorofenil)carbamoil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (0,250 g, 0,565 mmol) en DCM (10 ml) se añadió TFA (1,25 ml, 5 V) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 hora. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se codestiló utilizando MTBE (3 x 5 ml). El residuo resultante se trituró con MTBE (2 x 5 ml). El residuo obtenido se secó a alto vacío proporcionando sal de TFA de N-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-6-carboxamida (0,250 g). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: Método 1, 1,406 min., MS: ES+ 343,50 [M+1].

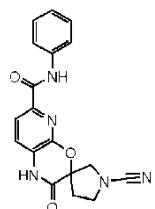
Etapa e. A una solución de sal de TFA de N-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-6-carboxamida (0,250 g, 0,548 mmol) en THF (5 ml) se añadió K₂CO₃ (0,234 g, 1,695 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se trató con CNBr (0,058 g, 0,547 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y luego se vertió en agua (50 ml). El material precipitado resultante se recogió por filtración y se secó a alto vacío proporcionando el compuesto del título (0,150 g, 0,408 mmol). LCMS: Método 3 RT 3,558 min, MS ES-366.05; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 11,52 (s, 1 H), 10,38 (s, 1 H), 7,85-7,86 (m, 3 H), 7,43-7,45 (m, 1 H), 7,13-7,18 (m, 2 H), 3,90-3,93 (m, 1 H), 3,80-3,83 (m, 1 H), 3,62-3,68 (m, 2 H), 2,38-2,43 (m, 1 H), 2,29-2,33 (m, 1 H).

Ejemplo 142 2-Oxo-6-(piperidin-1-carbonil)-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo



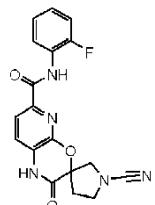
5 Se preparó por un método similar a Ejemplo 141 usando piperidina en la etapa c. LCMS: Método 2 RT 2,859 min, MS ES+ 342,42; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 11,34 (s, 1 H), 7,36 (d, J= 8,0 Hz, 1 H), 7,26 (d, J= 7,6 Hz, 1 H), 3,84-3,87 (m, 1 H), 3,75-3,77 (m, 1 H), 3,50-3,70 (m, 6 H), 2,36-2,42 (m, 1 H), 2,26-2,33 (m, 1 H), 1,45-1,61 (m, 6 H).

Ejemplo 143 1'-Ciano-2-oxo-N-fenil-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-6-carboxamida



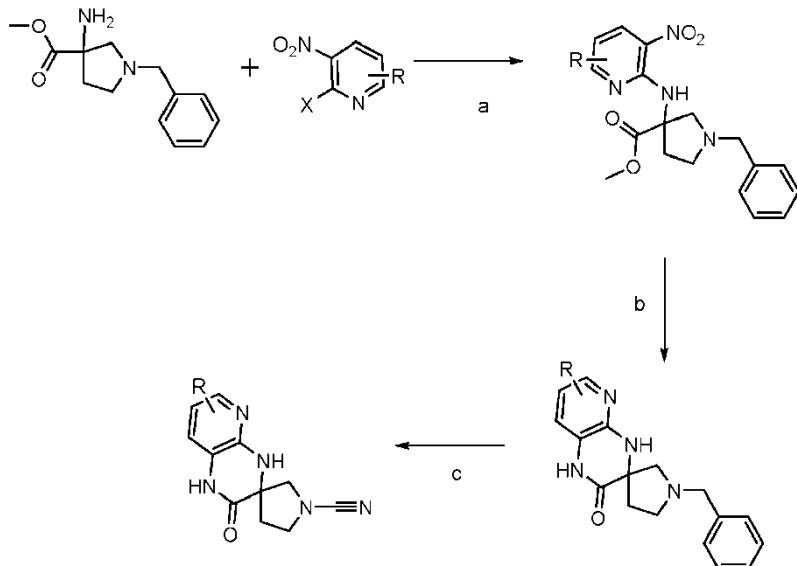
10 Se preparó por un método similar al Ejemplo 141 usando anilina en la etapa c. LCMS: Método 3 RT 3,337 min, MH+ ES- 348,05; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 11,55 (s, 1 H), 10,29 (s, 1 H), 7,85-7,90 (m, 3 H), 7,47 (d, J= 8,0 Hz, 1 H), 7,34 (t, J= 8,0 Hz, 2 H), 7,10 (t, J= 7,2 Hz, 1 H), 3,93-3,96 (m, 1 H), 3,83-3,86 (m, 1 H), 3,63-3,73 (m, 2 H), 2,41-2,45 (m, 1 H), 2,33-2,36 (m, 1 H).

Ejemplo 144 1'-Ciano-N-(2-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-6-carboxamida



15 Se preparó por un método similar al Ejemplo 141 usando 2-fluoroanilina en la etapa c. LCMS: Método 3, RT 3,392 min, MS ES- 366,05; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 11,58 (s, 1 H), 10,07 (s, 1 H), 7,93-7,95 (m, 1 H), 7,89 (d, J= 8,0 Hz, 1 H), 7,48 (d, J= 7,6 Hz, 2 H), 7,29-7,32 (m, 1 H), 7,22-7,24 (m, 2 H), 3,91-3,93 (m, 1 H), 3,85-3,88 (m, 1 H), 3,65-3,71 (m, 2 H), 2,41-2,45 (m, 1 H), 2,33-2,36 (m, 1 H).

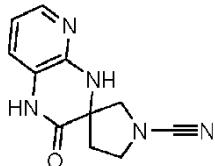
Esquema 5



Reactivos y condiciones: a) K_2CO_3 , tolueno; b) Fe, NH_4Cl , THF, agua; c) CNBr , K_2CO_3 , THF

Ejemplo 55 2-Oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo

5 Síntesis según el Esquema 5

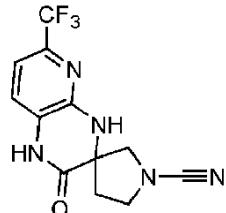


10 Etapa a. A una solución agitada de 3-amino-1-bencilpirrolidin-3-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio A; 0,3 g, 1,280 mmol) y 2-fluoro-3-nitropiridina (Número CAS 1480-87-1; 0,236 g, 1,665 mmol) en tolueno (15 ml), se añadió K_2CO_3 (0,265 g, 1,921 mmol) a ta. La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 10-15% en hexano) proporcionando 1-bencil-3-((3-nitropiridin-2-il)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (0,17 g, 0,477 mmol). LCMS: Método 1, 1,82 min, MS: ES+ 357,3; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,45-8,47 (m, 1 H), 8,37-8,40 (m, 1 H), 7,90 (br, s, 1 H), 7,33 (d, J =4,4 Hz, 4 H), 7,23-7,28 (m, 1 H), 6,83-6,87 (m, 1 H), 6,74-6,77 (m, 1 H), 3,60-3,70 (m, 2 H), 3,54 (s, 3 H), 3,07 (d, J =10,4 Hz, 1 H), 2,90 (d, J =10,0 Hz, 1 H), 2,83-2,89 (m, 1 H), 2,55-2,62 (m, 1 H), 2,12-2,16 (m, 1 H).

20 Etapa b. A una solución agitada de 1-bencil-3-((3-nitropiridin-2-il)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (0,19 g, 0,534 mmol) en THF (5 ml), se añadió una solución de cloruro de amonio (0,285 g, 5,331 mmol) en agua (5 ml) a ta. Se añadió polvo de hierro (0,29 g, 5,337 mmol) a ta y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 2 h. La mezcla se enfrió a ta, se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH al 2% en DCM) proporcionando 1'-bencil-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-2-ona (0,08 g, 0,272 mmol). LCMS: Método 1, 1,39 min, MS: ES+ 295,5; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,46 (s, 1 H), 7,65 (dd, J =1,6 Hz, 5,2 Hz, 1 H), 7,30-7,31 (m, 4 H), 7,21-7,24 (m, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 6,97 (d, J =6,8 Hz, 1 H), 6,60-6,63 (m, 1 H), 3,58 (s, 2 H), 2,84-2,87 (m, 1 H), 2,63 (q, J =9,6 Hz, 2 H), 2,38-2,43 (m, 2 H), 1,81-1,84 (m, 1 H).

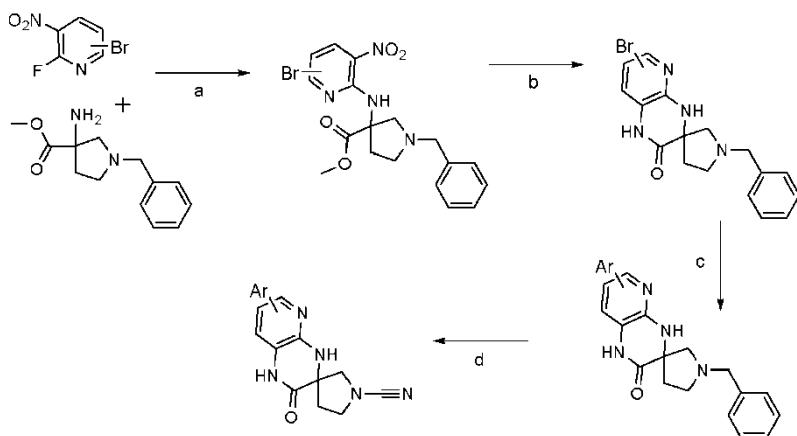
30 Etapa c. A una solución agitada de 1'-bencil-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-2-ona (0,07 g, 0,238 mmol) en THF (10 ml) se añadió K_2CO_3 (0,066 g, 0,476 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a 0°C durante 5 min. Se añadió bromuro de cianógeno (0,025 g, 0,238 mmol) a la mezcla de reacción a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla resultante se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH al 2% en DCM) y se obtuvo 2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo (0,03 g, 0,131 mmol). LCMS: Método 3, 2,44 min, MS: ES+ 230,0; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,71 (s, 1 H), 7,70 (dd, J =1,6 Hz, 5,2 Hz, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,02 (d, J =7,6 Hz, 1 H), 6,65-6,69 (m, 1 H), 3,78 (d, J =10,0 Hz, 1 H), 3,65-3,71 (m, 1 H), 3,46 (q, J =8,0 Hz, 1 H), 3,26-3,29 (m, 1 H), 2,27-2,33 (m, 1 H), 1,90-1,97 (m, 1 H).

Ejemplo 56 2-Oxo-6-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo



- Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 55 usando 2-cloro-3-nitro-6-trifluorometilpiridina (Número CAS 117519-08-1) en la etapa a. LCMS: Método 2, 3,439 min, MS: ES+ 298,18; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 11,08 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,10-7,15 (m, 2 H), 3,80 (d, J =10,4 Hz, 1 H), 3,67-3,73 (m, 1 H), 3,46-3,52 (m, 1 H), 3,37 (d, J =10,0 Hz, 1 H), 2,33-2,42 (m, 1 H), 1,96-2,02 (m, 1 H).
- 5

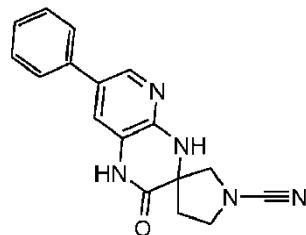
Esquema 6



- 10 Reactivos y condiciones: a) K_2CO_3 , tolueno; b) Fe , NH_4Cl , THF, agua; c) ArB(OH)_2 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Cs_2CO_3 , 1,4-dioxano, agua; d) CNBr , K_2CO_3 , THF

Ejemplo 57 2-oxo-7-fenil-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo

Preparado según el Esquema 6



- 15 Etapas a-b. Estas se llevaron a cabo utilizando un procedimiento similar a las etapas a y b del Ejemplo 55 usando 5-bromo-2-fluoro-3-nitropiridina (Número CAS 886372-98-1) en la etapa a.

Etapa c. Se llevó a cabo usando un procedimiento similar a la etapa a del Ejemplo 4 utilizando ácido fenilborónico.

- 20 Etapa d. El compuesto del título se formó usando un procedimiento similar a la etapa c del Ejemplo 55. LCMS: Método 3, 3,616 min, MS: ES+ 306,0; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,83 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,37-7,57 (m, 5 H), 7,29-7,37 (m, 2 H), 3,80-3,82 (m, 1 H), 3,69-3,70 (m, 1 H), 3,48-3,49 (m, 1 H), 3,38-3,41 (m, 1 H), 2,33-2,35 (m, 1 H), 1,99-2,00 (m, 1 H).

Los compuestos en la Tabla 5 se prepararon de manera similar al Ejemplo 57.

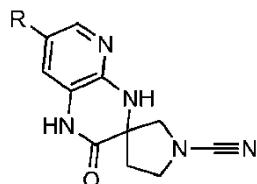
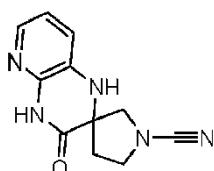


Tabla 5

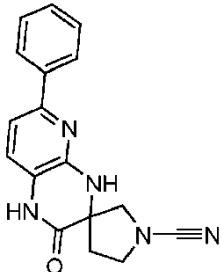
Ejemplo	R	Nombre	Número CAS de ácido borónico	método LCMS	LCMS RT (min)	MS ES+	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm
58		7-(4-cianofenil)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-spiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo	126747-14-6	2	3,223	ES-329,08	10,89 (s, 1H), 8,15 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,75 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,31 (d, J=2 Hz, 1H), 3,82 (d, J=10,0 Hz, 1H), 3,67-3,72 (m, 1H), 3,46-3,52 (m, 1H), 3,38-3,40 (m, 1H), 2,32-2,39 (m, 1H), 1,97-2,01 (m, 1H),
59		7-(4-Fluorofenil)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-spiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo	1765-93-1	3	3,693	324,03	10,82 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,55-7,58 (m, 3H), 7,23-7,29 (m, 3H), 3,80 (d, J=10,4 Hz, 1H), 3,66-3,72 (m, 1H), 3,45-3,49 (m, 1H), 3,37 (d, J=10,0 Hz, 1H), 2,30-2,36 (m, 1H), 1,94-2,00 (m, 1H),
60		7-(3-Fluorofenil)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-spiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo	768-35-4	3	3,751	323,96	10,83 (s, 1H), 8,08 (d, J=2 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,45-7,51 (m, 1H), 7,37-7,40 (m, 2H), 7,27 (d, J=2 Hz, 1H), 7,13-7,17 (m, 1H), 3,81 (d, J= 10,0 Hz, 1H), 3,67-3,72 (m, 1H), 3,45-3,51 (m, 1H), 3,35 (d, J=14,4 Hz, 1H), 2,31-2,37 (m, 1H), 1,95-2,01 (m, 1H),
145		7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-spiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo	1245816-10-7	3	2,665	ES-358,10	13,04 (s, 1H), 10,77 (s, 1H), 7,77 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,43 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,29 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 3,86 (d, J= 10,0 Hz, 1H), 3,72-3,73 (m, 1H), 3,50-3,52 (m, 1H), 3,43 (d, J= 10,0 Hz, 1H), 2,39-2,42 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,96-2,05 (m, 1H),
146		7-(1,4-dimethyl-1H-pirazol-5-il)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-spiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo	1047644-76-7	3	2,367	ES-322,10	10,73 (s, 1H), 7,64-7,66 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,75 (d, J= 10,4 Hz, 1H), 3,61-3,65 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,32-3,44 (m, 1H), 3,29 (d, J= 10,4 Hz, 1H), 2,24-2,36 (m, 1H), 1,87-1,99 (m, 1H), 1,85 (s, 3H),

Ejemplo 61 3-Oxo-3,4-dihidro-1H-spiro[pirido[2,3-b]pirazin-2,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo



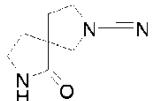
Se sintetizó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 57 usando 3-fluoro-2-nitropiridina en la etapa a. LCMS: Método 2 RT 2,247 min, MS: ES+ 230,25; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 11,02 (s, 1H), 7,65 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,06 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,84-6,87 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,78 (d, J=10,4 Hz, 1H), 3,61-3,67 (m, 1H), 3,47-3,53 (m, 1H), 3,29 (d, J=10,0 Hz, 1H), 2,21-2,36 (m, 1H), 1,84-1,90 (m, 1H).

Ejemplo 147 2-Oxo-6-fenil-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo



Se preparó utilizando un procedimiento similar al Ejemplo 57 usando 6-bromo-2-cloro-3-nitropiridina (Número CAS 1430341-84-6) en la etapa a. LCMS: Método 2, MS: 3,675 min, ES+ 306,32; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,81 (s, 1 H), 7,92-7,94 (m, 2 H), 7,53 (s, 1 H), 7,40-7,44 (m, 2 H), 7,32-7,36 (m, 1 H), 7,26 (d, J= 8,0 Hz, 1 H), 7,10 (d, J= 7,6 Hz, 1 H), 3,80 (d, J= 10,4 Hz, 1 H), 3,68-3,73 (m, 1 H), 3,45-3,51 (m, 1 H), 3,39 (d, J= 10,4 Hz, 1 H), 2,31-2,37 (m, 1 H), 1,96-2,03 (m, 1 H).

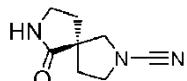
Ejemplo 62 6-Oxo-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-carbonitrilo



5 10 Etapa a. A una solución de 6-oxo-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-carboxilato de terc-butilo (Número CAS 1194376-44-7; 0,2 g, 0,83 mmol) en DCM (15 ml) se añadió TFA (0,19 ml, 2,4 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 hora. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se destiló azeotrópicamente utilizando DCM (2 x 5 ml). El residuo obtenido se trituró con éter dietílico (2 x 5 ml) proporcionando sal de TFA de 2,7-diazaespiro[4.4]nonan-1-ona (0,31 g, cuantitativa). Ese material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: Método 4, 2,26 min, MS: ES+ 140,9; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5,01 (br s, 1H), 3,34-3,41 (m, 2 H), 3,20-3,32 (m, 4 H), 3,12-3,18 (m, 1 H), 2,04-2,14 (m, 2 H), 1,94-2,02 (m, 2 H).

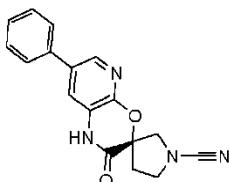
15 20 Etapa b. A una solución de sal de TFA de 2,7-diazaespiro[4.4]nonan-1-ona (0,30 g, 1,10 mmol) en DMF (10 ml) se añadió K₂CO₃ (0,48 g, 3,50 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 10 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se añadió bromuro de cianógeno (0,15 g, 1,40 mmol) a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 hora. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (40 ml) y se extrajo con una mezcla de IPA:CHCl₃ al 25% (5 x 40 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener material crudo (0,186 g) que se purificó mediante HPLC preparativa; fase móvil: (A) acetato de amonio 10 mM en agua (B) 100% de MeCN, columna: Phenomenex Luna C8 (250 x 21,2) mm, 5 μm, caudal: 17 ml/min produjo el compuesto del título (0,088 g, 0,53 mmol). LCMS: Método 7, 3,192 min, MS: ES+ 166,00; HPLC quiral: Método 5, RT 4,81 min, 6,01 min; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,87 (s, 1 H), 3,51-3,55 (m, 1 H), 3,38-3,45 (m, 1 H), 3,31-3,36 (m, 2 H), 3,17-3,21 (m, 2 H), 1,92-2,06 (m, 3 H), 1,80-1,85 (m, 1 H).

Ejemplo 63 (R)-6-oxo-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-carbonitrilo



30 35 El Ejemplo 62 se sometió a una separación enantiomérica usando HPLC preparativa; fase móvil: (A) ácido fórmico al 0,1% en n-hexano (B) ácido fórmico al 0,1% en IPA, columna: CHIRALPAK IC SFC (250x21) mm, 5 μm, caudal: 15 ml/min, proporcionando dos productos enantioméricos, HPLC quiral: Método E, 4,53 min, 6,00 min. La estereoquímica absoluta se asignó mediante cristalografía de rayos X. LCMS: Método 7, 3,16 min, MS: ES+ 166,0; HPLC quiral: método 5, 4,53 min; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,87 (s, 1 H), 3,51-3,55 (m, 1 H), 3,38-3,45 (m, 1 H), 3,31-3,36 (m, 2 H), 3,17-3,21 (m, 2 H), 1,92-2,06 (m, 3 H), 1,80-1,85 (m, 1 H).

35 Ejemplo 64 (S)-2-oxo-7-fenil-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo



El Ejemplo 49 se sometió a una separación enantiomérica utilizando SFC quiral; fase móvil: (A) dióxido de carbono líquido (CO_2 liq.) y (B) IPA:MeCN (50:50), columna: CHIRALCEL OJ-H 250 x 21,0 mm, 5 micras, el flujo de la columna era de 75,0 ml/min y ABPR era de 100 bar, proporcionando dos productos enantioméricos, HPLC quiral: Columna CHIRALART SA 250 x 4,6 mm 5 μm , 100% de MeOH, 6,82 y 8,37 min. La estereoquímica absoluta se asignó por analogía al Ejemplo 63. LCMS: Método 2, 3,570 min, MS: ES-305.07; HPLC quiral: Columna CHIRALART SA 250 x 4,6 mm 5 μm , 6,82 min, 100% de MeOH; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,27 (s, 1 H), 8,17 (d, J =2,4 Hz, 1 H), 7,62 (d, J =7,2 Hz, 2 H), 7,48- 7,52 (m, 3 H), 7,41 (t, J =7,2 Hz, 1H), 3,88 (d, J =112 Hz, 1H), 3,76 (d, J =112 Hz, 1 H), 3,62- 3,69 (m, 2 H), 2,38-2,44 (m, 1 H), 2,28-2,32 (m, 1 H).

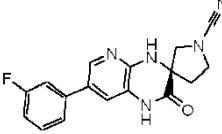
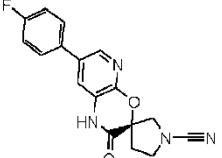
5

Los enantiómeros individuales en la Tabla 6 se separaron de sus racematos de manera similar al Ejemplo 64.

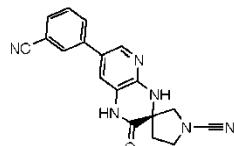
10 Tabla 6

Ejemplo	Estructura	Nombre	Número de ejemplo racémico	Método de HPLC quiral	HPLC quiral RT (min)	MS ES+	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm
65		(S)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo	48	CHIRALART SA 250x4,6mm 5 μm Fase móvil: IPA: MeCN (50:50)	9,92	230,93	11,17 (s, 1 H), 7,87 (dd, J =4,8, 1,6 Hz, 1 H), 7,30 (dd, J =7,6, 1,6 Hz, 1 H), 7,08-7,12 (m, 1 H), 3,86 (d, J =11,2 Hz, 1 H), 3,57-3,72 (m, 3 H), 2,33-2,43 (m, 1 H), 2,20-2,25 (m, 1 H),
66		(S)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-spiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo	55	CHIRALPAK IC 250x4,6 mm 5 μm Fase móvil: IPA: MeCN (50:50)	4,12	229,93	10,71 (s, 1 H), 7,70 (dd, J =5,1, 1,2 Hz, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,02 (d, J =6,8 Hz, 1 H), 6,65-6,68 (m, 1 H), 3,77 (d, J =10,0 Hz, 1 H), 3,65-3,70 (m, 1 H), 3,39-3,52 (m, 1 H), 3,29-3,32 (m, 1 H), 2,26-2,33 (m, 1 H), 1,90-1,97 (m, 1 H),
67		(R)-2'-Oxo-6'-fenil-1',4'-dihidro-2'H-spiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1'-carbonitrilo	41	CHIRALART SA 250x4,6mm 5 μm Fase móvil: IPA	7,75	304,41	10,45 (s, 1 H), 7,62-7,64 (m, 2 H), 7,49-7,52 (m, 2 H), 7,42-7,46 (m, 2 H), 7,30-7,34 (m, 1 H), 6,96 (d, J =8,0 Hz, 1 H), 3,69-3,71 (m, 1 H), 3,48-3,57 (m, 1 H), 3,42-3,46 (m, 1 H), 3,25-3,29 (m, 1 H), 3,10 (d, J =16,0 Hz, 1 H), 2,98 (d, J =16,0 Hz, 1 H), 2,02-2,07 (m, 1 H), 1,77-1,84 (m, 1 H),

68		(S)-2-oxo-7-fenil-1,4-dihidro-2H-spiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo	57	CHIRALART SA 250x4,6mm 5 µm Fase móvil: IPA	6,6	306,07	10,83 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,52-7,57 (m, 3 H), 7,42-7,45 (m, 2 H), 7,27-7,34 (m, 2 H), 3,80-3,82 (m, 1 H), 3,69-3,70 (m, 1 H), 3,48-3,49 (m, 1 H), 3,38-3,41 (m, 1 H), 2,23-2,34 (m, 1 H), 1,94-2,01 (m, 1 H),
69		(S)-7-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo	53	CHIRALPAK IC 250x4,6mm 5 µm Fase móvil: IPA	16,85	325,09	11,28 (s, 1 H), 8,23 (d, J=2,4 Hz, 1 H), 7,46-7,57 (m, 4 H), 7,23-7,27 (m, 1 H), 3,89 (d, J=11,2 Hz, 1 H), 3,77 (d, J=11,6 Hz, 1 H), 3,60-3,72 (m, 2 H), 2,39-2,44 (m, 1 H), 2,27-2,33 (m, 1 H),
70		(S)-7-(4-cianofenil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo	50	CHIRALPAK OJ-H 250x4,6mm 5µm Fase móvil: 0,3% Dietilamina en IPA:MeCN (80:20)	11,88	332,28	11,33 (s, 1H), 8,28 (d, J=2 Hz, 1 H), 7,96 (d, J=8,4 Hz, 2 H), 7,84 (d, J=8,4 Hz, 2 H), 7,54 (d, J=2,4 Hz, 1 H), 3,89 (d, J=11,2 Hz, 1H), 3,76-3,79 (dd, J=11,2, 1,2 Hz, 1 H), 3,59-3,71 (m, 2 H), 2,39-2,41 (m, 1 H), 2,28-2,33 (m, 1 H),
71		(S)-7-(3-cianofenil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo	51	CHIRALPAK OJ-H 250x4,6mm 5µm Fase móvil: IPA	5,04	332,18	11,37 (s, 1 H), 8,27 (d, J=2 Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,97 (d, J=8 Hz, 1 H), 7,88 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,70 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,53-7,54 (m, 1H), 3,89 (d, J=10,8 Hz, 1H), 3,77 (d, J=11,2 Hz, 1H), 3,60-3,72 (m, 2H), 2,39-2,45 (m, 1H), 2,27-2,33 (m, 1H),
72		(S)-7-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-spiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo	59	CHIRALPAK OJ-H 250x4,6mm 5µm Fase móvil: IPA	10,63	323,84	10,82 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,55-7,58 (m, 3H), 7,23-7,29 (m, 3H), 3,80 (d, J=10,4 Hz, 1H), 3,66-3,72 (m, 1H), 3,45-3,49 (m, 1H), 3,37 (d, J=10,0

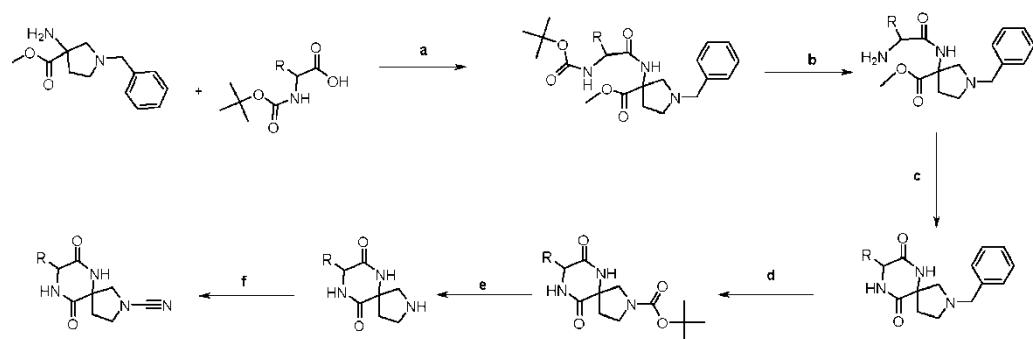
							Hz, 1H), 2,30-2,36 (m, 1H), 1,94-2,00 (m, 1H),
73		(S)-7-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo	60	CHIRALPAK OJ-H 250x4,6mm 5µm Fase móvil: IPA	7,4	324,20	10,85 (s, 1H), 8,08 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,45-7,51 (m, 1H), 7,37-7,40 (m, 2H), 7,27 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,13-7,17 (m, 1H), 3,81 (d, $J=10,0$ Hz, 1H), 3,67-3,72 (m, 1H), 3,45-3,51 (m, 1H), 3,35 (d, $J=14,4$ Hz, 1H), 2,31-2,37 (m, 1H), 1,95-2,01 (m, 1H),
74		(S)-7-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo	52	CHIRALPAK OJ-H 250x4,6mm 5µm Fase móvil: IPA	10,92	325,24	11,28 (s, 1H), 8,16 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7,55-7,68 (m, 2H), 7,45-7,46 (m, 1H), 7,30-7,35 (m, 2H), 3,88 (d, $J=112$ Hz, 1H), 3,76 (d, $J=11,6$ Hz, 1H), 3,59-3,71 (m, 2H), 2,37-2,45 (m, 1H), 2,26-2,32 (m, 1H),

Ejemplo 75 (S)-7-(3-cianofenil)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo



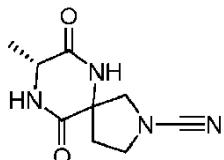
5 Se sintetizó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 70 usando ácido 3-cianofenilborónico (Número CAS 150255-96-2). LCMS: Método 3, 3,598 min, MS: ES+ 330,89; HPLC quiral, columna CHIRALPAK IC 250 x 4,6 mm 5 µm Fase móvil: IPA:MeCN (50:50) RT 4,72; 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,86 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,87 (d, $J=6,8$ Hz, 1H), 7,72-7,82 (m, 2H), 7,61-7,65 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 3,79-3,82 (m, 1H), 3,65-3,76 (m, 1H), 3,47-3,49 (m, 1H), 3,48-3,43 (m, 1H), 2,28-2,35 (m, 1H), 1,91-2,03 (m, 1H).

Esquema 7



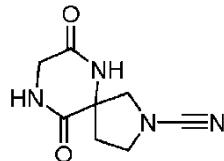
Reactivos y condiciones: a) HATU, DIPEA, THF; b) TFA, DCM; c) TBD, THF; d) $\text{Pd}(\text{OH})_2$, polimetil hidroxilano, $(\text{Boc})_2\text{O}$, EtOH; e) TFA, DCM; f) CNBr, K_2CO_3 , THF

Ejemplo 76 (8R)-8-metil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaespiro[4.5]decan-2-carbonitrilo



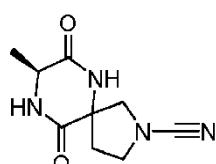
- 5 Etapa a. A una solución de Boc-D-alanina (Número CAS 7764-95-6; 1,63 g, 8,615 mmol) en THF (32,6 ml), se añadieron HATU (4,09 g, 10,775 mmol) y DIPEA (3,75 ml, 21,55 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. Se añadió sal de TFA de 3-amino-1-bencilpirrolidin-3-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio E; 2,50 g, 7,181 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en solución de NaHCO_3 saturada (200 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 65% en hexano) proporcionando 1-bencil-3-((R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanamido)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (2,30 g, 5,675 mmol). LCMS: Método 1, 1,67 min, MS: ES+ 406,7.
- 10 Etapa b. A una solución de 1-bencil-3-((R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanamido)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (2,30 g, 5,675 mmol) en DCM (23 ml), se añadió TFA (4,6 ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 hora. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se trituró con éter dietílico (2 x 10 ml) proporcionando sal de TFA de 3-((R)-2-aminopropanamido)-1-bencilpirrolidin-3-carboxilato de metilo (2,5 g, cuantitativo). Ese material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: Método 4, 3,542 min, MS: ES+ 306,07.
- 15 Etapa c. A una solución de sal de TFA de 3-((R)-2-aminopropanamido)-1-bencilpirrolidin-3-carboxilato de metilo (2,5 g, 5,966 mmol) en THF (25 ml) se añadió TBD (1,66 g, 11,933 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1,5 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 60% en hexano) proporcionando (8R)-2-bencil-8-metil-2,6,9-triazaespiro[4.5]decan-7,10-diona (0,90 g, 3,296 mmol). LCMS: Método 3, 3,04 min, MS: ES+ 274,5.
- 20 Etapa d. A una solución de (8R)-2-bencil-8-metil-2,6,9-triazaespiro[4.5]decan-7,10-diona (0,40 g, 1,464 mmol) en etanol (8 ml) se añadió $\text{Pd}(\text{OH})_2$ al 20% (50% humedad) (0,40 g) a ta. Se añadió gota a gota poli(metilhidrosiloxano) (0,40 g) a la mezcla de reacción a ta, seguido de la adición de $(\text{Boc})_2\text{O}$ (0,672 ml, 2,928 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se combinó con otro lote a la misma escala preparado por un método idéntico y la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y se lavó con MeOH (3 x 100 ml). El material filtrado resultante se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se vertió en NaHCO_3 saturado (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH al 4% en DCM) proporcionando (8R)-8-metil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de terc-butilo (0,50 g, 1,765 mmol). LCMS: Método 1, 1,70 min, MS: ES+ 284,2.
- 25 Etapa e. A una solución de (8R)-8-metil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaespiro[4.5]decan-2-carboxilato de terc-butilo (0,20 g, 0,706 mmol) en DCM (8 ml) se añadió TFA (0,4 ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 hora. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se trituró con éter dietílico (2 x 2 ml) proporcionando sal de TFA de (8R)-8-metil-2,6,9-triazaespiro[4.5]decan-7,10-diona (0,25 g, cuantitativa). Ese material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: Método 3, 0,803 min, MS: ES+ 184,1, 0,88 min.
- 30 Etapa f. A una solución de sal de TFA de (8R)-8-metil-2,6,9-triazaespiro[4.5]decan-7,10-diona (0,25 g, 0,841 mmol) en THF:DMF (9:1) (10 ml) se añadió K_2CO_3 (0,35 g, 2,525 mmol) a ta. Se añadió bromuro de cianógeno (0,107 g, 1,009 mmol) a la mezcla de reacción a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH al 4,3% en DCM) proporcionando el compuesto del título como una mezcla de diastereoisómeros (0,10 g, 0,480 mmol). LCMS: Método 3, 1,306 min, MS: ES+ 209,06, 1,52 min, MS: ES+ 209,1; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,61 (s, 2 H), 8,40 (s, 2 H), 4,01-4,04 (m, 2 H), 3,77 (d, $J=10$ Hz, 1 H), 3,32-3,79 (m, 7H), 2,37-2,50 (m, 1H), 2,26-2,33 (m, 1 H), 1,92-2,06 (m, 2 H), 1,23-1,28 (m, 6H).
- 35
- 40
- 45

Ejemplo 77 7,10-Dioxo-2,6,9-triazaespiro[4..5]decan-2-carbonitrilo



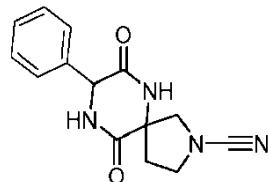
Se sintetizó utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 76, usando Boc-L-glicina en la etapa a. LCMS: Método 7, 2,89 min, MS: ES+ 195,2; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,69 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 3,83 (s, 2 H), 0,71 (d, J=10,4 Hz, 1 H), 3,60 (q, J=7,2 Hz, 1 H), 3,51-3,55 (m, 1 H), 3,47 (d, J=14,8 Hz, 1 H), 2,32-2,41 (m, 1 H), 1,96-2,03 (m, 1 H).

5 Ejemplo 78 (8S)-8-metil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaespiro[4..5]decan-2-carbonitrilo



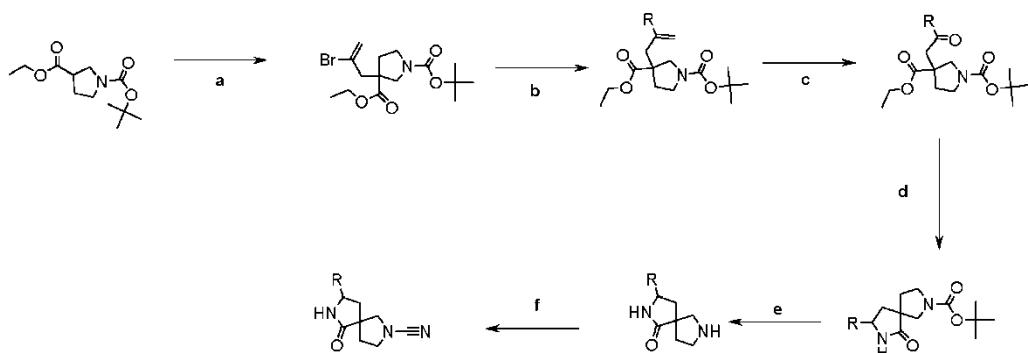
10 Se sintetizó como una mezcla de diastereómeros utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 76, utilizando Boc-L-alanina en la etapa a. LCMS: Método 9, 9,39, 9,53 min, MS: ES-207,0; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,63 (d, J=3,6 Hz, 2H), 8,42 (s, 2H), 4,00-4,39 (m, 2H), 3,78 (d, J=10 Hz, 1H), 3,45-3,66 (m, 6H), 3,37 (d, J=10 Hz, 1H), 2,37-2,44 (m, 1H), 2,26-2,33 (m, 1H), 1,93-2,06 (m, 2H), 1,24-1,28 (m, 6H).

Ejemplo 79 7,10-dioxo-8-fenil-2,6,9-triazaespiro[4..5]decan-2-carbonitrilo



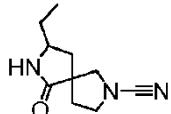
15 Se sintetizó como una mezcla de diastereómeros utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 76, usando ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-fenilacético en la etapa a. LCMS: Método 2, 2,51, 2,63 min, MS: ES- 269,4; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,86 (s, 2H), 8,78 (s, 2H), 7,33-7,42 (m, 10H), 5,06-5,08 (m, 2H), 3,83 (d, J=10,4 Hz, 1H), 3,74 (d, J=10 Hz, 1H), 3,50-3,67 (m, 4H), 3,47 (d, J=10 Hz, 1H), 3,22 (d, J=10 Hz, 1H), 2,44-2,50 (m, 1H), 2,33-2,35 (m, 1H), 2,06-2,11 (m, 1H), 1,84-1,87 (m, 1H).

20 Esquema 8



Reactivos y condiciones: a) LDA, 2,3-Dibromopropeno, THF; b) K₂BF₃, PdCl₂(dppf), Cs₂CO₃, tolueno, agua; c) K₂OsO₄·2H₂O, peryodato de sodio, acetona, agua; d) NH₄OAc, NaCNBH₃, EtOH, MgSO₄; e) TFA, DCM; f) CNBr, Na₂CO₃, THF.

Ejemplo 80 8-Etil-6-oxo-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-carbonitrilo



Etapa a. A una solución de diisopropilamina (3,72 ml, 26,3 mmol) en THF seco (30 ml) se añadió n-BuLi 1,6 M en hexano (15,4 ml, 24,6 mmol) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 45 min. Se añadió 1-Boc-3-pirrolidincarboxilato de etilo (Número CAS 170844-49-2; 2,00 g, 8,22 mmol) a la mezcla de reacción a -78°C y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h. 2,3-dibromopropeno (Número CAS 513-31-5; 1,23 ml, 12,33 mmol) a la mezcla de reacción a -78°C. La mezcla de reacción resultante se calentó a 0°C. La mezcla de reacción resultante se combinó con otro lote a la misma escala preparado mediante un método idéntico y se inactivó mediante la adición de solución saturada de cloruro de amonio (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 5% en hexano) proporcionando 3-(2-bromoalil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 3-etilo (4,00 g, 11,077 mmol). LCMS: Método 1, 2,58 min, MS: ES+ 362,7.

5 Etapa b. A una solución de 3-(2-bromoalil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 3-etilo (0,50 g, 1,395 mmol) y etiltrifluoroborato de potasio (Número CAS 44248-07-9; 0,23 g, 1,661 mmol) en tolueno:agua (9:1) (5 ml), se añadió Cs₂CO₃ (1,35 g, 4,163 mmol) a ta. La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 20 min a ta antes de la adición de PdCl₂(dppf) (0,10 g, 0,14 mmol) a ta. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 15 h. La mezcla de reacción resultante se combinó con otro lote en la misma escala preparado por un método idéntico, luego se enfrió a ta, se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 5% en hexano) proporcionando 3-(2-bromoalil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 3-etilo (4,00 g, 11,077 mmol). LCMS: Método 1, 2,58 min, MS: ES+ 362,7.

10 Etapa c. A una solución de 3-(2-bromoalil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 3-etilo (0,50 g, 1,395 mmol) y etiltrifluoroborato de potasio (Número CAS 44248-07-9; 0,23 g, 1,661 mmol) en tolueno:agua (9:1) (5 ml), se añadió Cs₂CO₃ (1,35 g, 4,163 mmol) a ta. La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 20 min a ta antes de la adición de PdCl₂(dppf) (0,10 g, 0,14 mmol) a ta. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 15 h. La mezcla de reacción resultante se combinó con otro lote en la misma escala preparado por un método idéntico, luego se enfrió a ta, se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 8% en hexano) proporcionando 3-(2-metilenbutil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 3-etilo (0,32 g, 1,028 mmol). LCMS: Método 1, 2,886 min, MS: ES+ 312,1.

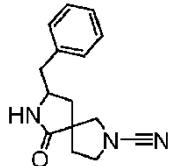
15 Etapa d. A una solución de 3-(2-metilenbutil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 3-etilo (0,30 g, 0,964 mmol) en acetona:agua (1:1) (10 ml), se añadió osmato de potasio (VI) dihidrato (0,014 g, 0,040 mmol) a ta. La mezcla de reacción se enfrió a 10°C. Se añadió metaperyodato de sodio (0,83 g, 3,840 mmol) en porciones durante un período de 15 min a 10°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se diluyó con agua (75 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, proporcionando 3-(2-oxobutil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 3-etilo (0,30 g, 0,957 mmol). LCMS: Método 1, 2,313 min, MS: ES+ 214,18 (M-Boc).

20 Etapa e. A una solución de 3-(2-oxobutil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 3-etilo (0,30 g, 0,957 mmol) en etanol (9 ml), se añadió acetato de amonio (1,11 g, 14,388 mmol) y NaCNBH₃ (0,24 g, 3,831 mmol) a ta. Se añadió MgSO₄ (0,81 g, 6,715 mmol) a ta y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 15 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en EtOAc (100 ml), se lavó con solución de NaHCO₃ saturada (50 ml), agua (50 ml), solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH al 1,5% en DCM) produciendo 8-etyl-6-oxo-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-carboxilato de terc-butilo (0,045 g, 0,167 mmol). LCMS: Método 1, 2,04 min, MS: ES+ 213,2 (M-56).

25 Etapa f. A una solución de 8-etyl-6-oxo-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-carboxilato de terc-butilo (0,04 g, 0,159 mmol) en DCM (3 ml) se añadió TFA (0,5 ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 hora. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se destiló azeotrópicamente con éter dietílico (5 ml) proporcionando sal de TFA de 3-etyl-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-1-ona (0,03 g, 0,106 mmol). EM: ES+ 169,2.

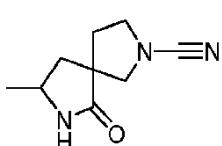
30 Etapa g. A una solución de sal de TFA de 3-etyl-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-1-ona (0,03 g, 0,106 mmol) en THF (2 ml) se añadió NaHCO₃ (0,018 g, 0,212 mmol) a ta. Se añadió bromuro de cianógeno (0,012 g, 0,117 mmol) a la mezcla de reacción a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH al 1% en DCM) proporcionando el compuesto del título como una mezcla de diastereoisómeros (0,008 g, 0,041 mmol). LCMS: Método 3, 2,78 min, MS: ES+ 194,0; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5,96 (s, 2H), 3,80 (d, J=9,6 Hz, 1H), 3,67-3,73 (m, 2H), 3,49-3,58 (m, 5H), 3,35 (d, J=9,2 Hz, 1H), 3,27 (d, J=9,6 Hz, 1H), 2,14-2,43 (m, 4H), 1,52-1,92 (m, 8H), 0,97 (t, J=14,8 Hz, 6H).

Ejemplo 81 8-Benzil-6-oxo-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-carbonitrilo



Se sintetizó como una mezcla de diastereoisómeros usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 80, usando benciltrifluoroborato de potasio en la etapa b. LCMS: Método 3, 3,57 min, MS: ES+ 356,1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 8,12 (s, 1H), 7,29-7,31 (m, 2H), 7,22-7,24 (m, 3H), 3,78-3,81 (m, 2H), 3,47-3,52 (m, 2H), 3,23 (d, J=9,2 Hz, 1H), 2,89 (dd, J=4,8 Hz, 13,2 Hz, 1H), 2,58-2,63 (m, 1H), 1,96-2,05 (m, 2H), 1,59-1,70 (m, 2H).

5 Ejemplos 82 y 83 8-Metil-6-oxo-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-carbonitrilo



10 Etapa a. Una solución de pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 3-etilo (Número CAS 170844-49-2; 4,0 g, 16,46 mmol) en THF (80 ml) se enfrió a -78°C. Se añadió gota a gota una solución 1 M de LiHMDS en THF (21 ml, 21,39 mmol) a la mezcla de reacción a -78°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a -78°C durante 30 min. Se añadió 2-(bromometil)prop-1-eno (Número CAS 1458-98-6; 3,1 g, 23,054 mmol) lentamente a la mezcla de reacción a -78°C. La mezcla de reacción resultante se calentó a ta. La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 1 hora. La mezcla de reacción resultante se vertió en solución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 80 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un material crudo. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 6% en hexano) proporcionando 3-(2-metilalil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 3-etilo (3,50 g, 11,78 mmol). LCMS: Método 1, 2,63 min, MS: ES+ 298,4.

20 Etapa b. Una solución de 3-(2-metilalil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 3-etilo (3,50 g, 11,78 mmol) en MeOH:DCM (1:1, 40 ml) se enfrió hasta -78°C. Se purgó ozono gaseoso en la mezcla de reacción a -78°C durante 1 hora. La mezcla de reacción resultante se purgó con gas nitrógeno durante 10 min. Se añadió gota a gota sulfuro de dimetilo (2,10 g, 35,35 mmol) a la mezcla de reacción resultante a -78°C. La mezcla de reacción resultante se calentó a ta y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 18-19% en hexano) proporcionando 3-(2-oxopropil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 3-etilo (1,89 g, 6,32 mmol). LCMS: Método 1, 2,06 min, MS: ES+ 300,3.

30 Etapa c. A una solución de 3-(2-oxopropil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 3-etilo (0,50 g, 1,67 mmol) en THF:ácido acético (9:1, 10 ml) se añadió CH₃COONH₄ (0,64 g, 8,36 mmol) a ta. La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 10 min. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,06 g, 5,01 mmol) a la mezcla de reacción a ta y la mezcla de reacción resultante se calentó a 70°C durante 20 h. La mezcla se combinó con otros dos lotes preparados a la misma escala por un método idéntico y se vertió en agua (80 ml) y se neutralizó con NaHCO₃ sólido. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 × 80 ml) y la fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 85% en hexano) produciendo 8-metil-6-oxo-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 3,93 mmol). LCMS: Método 1, 1,91 min, MS: ES+ 255,5.

35 Etapa d. A una solución de 8-metil-6-oxo-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-carboxilato de terc-butilo (0,4 g, 1,57 mmol) en DCM (5 ml) se añadió TFA (1,30 ml, 15,74 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 hora. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se trituró con éter dietílico (2 × 10 ml) proporcionando sal de TFA de 3-metil-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-1-ona (0,40 g, cuantitativa). Ese material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: Método 4, 2,097 min, MS: ES+ 155,0.

40 Etapa e. A una solución de sal de TFA de 3-metil-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-1-ona (0,40 g, 1,49 mmol) en THF (5 ml) se añadió K₂CO₃ (0,82 g, 5,97 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 min. Se añadió bromuro de cianógeno (0,19 g, 1,79 mmol) a la mezcla de reacción a 0°C y se agitó a 0°C durante 30 min más. La mezcla de reacción resultante se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título (0,50 g, cuantitativo) como material crudo. LCMS: Método 1, 1,51 min, MS: ES+ 180,2. El material crudo obtenido se sometió a una separación diastereómera adicional mediante HPLC preparativa; fase móvil: (A) acetato de amonio 20 mM en agua (B) 100% de MeCN:MeOH (50:50), columna: X-bridge C18, 150 × 19 mm, 5 μm, caudal: 15 ml/min que proporcionó el Ejemplo 82 (0,055 g, 0,27 mmol) y el Ejemplo 83 (0,058 g, 0,32 mmol).

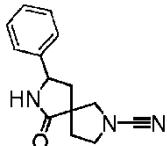
Ejemplo 82 8-Metil-6-oxo-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-carbonitrilo: Diastereoisómero 1

LCMS: Método 2, 2,383 min, MS: ES+ 179,90; HPLC quiral: Método 6, RT 8,25 min, 8,42 min, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,97 (s, 1 H), 3,58-3,63 (m, 1 H), 3,35-3,54 (m, 3 H), 3,25-3,28 (m, 1 H), 2,18-2,23 (m, 1 H), 1,87-1,90 (m, 2 H), 1,54-1,59 (m, 1 H), 1,11 (d, J=6,0 Hz, 3 H).

5 Ejemplo 83 8-Metil-6-oxo-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-carbonitrilo: Diastereoisómero 2

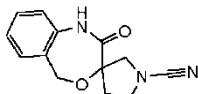
LCMS: Método 2, 2,406 min, MS: ES+ 179,90; HPLC quiral: Método 6, RT 8,16 min, 8,34 min, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,99 (s, 1 H), 3,52-3,63 (m, 2 H), 3,37-3,42 (m, 2 H), 3,24-3,26 (m, 1 H), 2,22-2,27 (m, 1 H), 2,07-2,12 (m, 1 H), 1,75-1,78 (m, 1 H), 1,50-1,55 (m, 1 H), 1,11 (d, J=6,40 Hz, 3 H).

Ejemplo 84 6-Oxo-8-fenil-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-carbonitrilo: Diastereoisómero 1



10 Se sintetizó según el Esquema 8. Las etapas a-e se llevaron a cabo utilizando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 80, usando feniltrifluoroborato de potasio en la etapa b. La etapa f y la posterior separación diastereomérica se llevó a cabo utilizando un procedimiento similar a la etapa e de los Ejemplos 82 y 83. Se obtuvieron dos diastereoisómeros racémicos con LCMS RT Método 2, 3,25 y 3,29 min. Uno de ellos mostraba propiedades biológicas apropiadas para ser incluido como ejemplo. LCMS: Método 2, 3,29 min, MS: ES+ 242,3; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,45 (s, 1 H), 7,27-7,42 (m, 5H), 4,71 (t, J=7,6 Hz, 1H), 3,47-3,57 (m, 2H), 3,35-3,40 (m, 2H), 2,55-2,60 (m, 1H), 2,09-2,17 (m, 1H), 1,77-1,82 (m, 1H), 1,68-1,74 (m, 1H).

15 Ejemplo 85 2-Oxo-1,5-dihidro-2H-espiro[benzo[e][1,4]oxazepin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo



20 Etapa a. A una solución 3-hidroxipirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 3-metilo (Compuesto intermedio C, 0,7 g, 2,857 mmol) en DMF (10 ml), se añadió K₂CO₃ (1,18 g, 8,571 mmol) y bromuro de 2-nitrobencilo (Número CAS 3958-60-9; 0,74 g, 3,428 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h, luego se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (óxido de aluminio neutro, EtOAc al 5% en hexano) proporcionando 3-((2-nitrobencilo)oxi)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 3-metilo (0,13 g, 0,342 mmol). LCMS: Método 1, 2,557 min, MS: ES+ 325,5 (M-56); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,04 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 7,76 (d, J=4,0 Hz, 2 H), 7,57-7,60 (m, 1 H), 4,78-4,91 (m, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 3,58-3,61 (m, 2 H), 3,41-3,48 (m, 1 H), 3,33-3,35 (m, 1 H), 2,26-2,28 (m, 2 H), 1,38 (d, J=13,6 Hz, 9 H).

25 Etapa b. A una solución agitada de 3-((2-nitrobencilo)oxi)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 3-metilo (0,12 g, 0,315 mmol) en THF:agua (1:1; 6 ml) se añadió polvo de hierro (0,176 g, 3,158 mmol) y cloruro de amonio (0,168 g, 3,158 mmol) a ta. La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió a ta y se filtró a través de celite hyflow. El lecho de celite se lavó con EtOAc (2 x 10 ml). El material filtrado combinado se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, proporcionando 3-((2-aminobencilo)oxi)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 3-metilo (0,1 g, 0,285 mmol). LCMS: Método 1, 2,339 min, MS: ES+ 351,38; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 6,99-7,03 (m, 2 H), 6,63 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 6,50 (t, J=7,6 Hz, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 4,34-4,38 (m, 1 H), 4,24-4,27 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,55-3,69 (m, 2 H), 3,41-3,46 (m, 1 H), 3,29-3,32 (m, 1 H), 2,19-2,34 (m, 2 H), 1,39 (d, J=4,0 Hz, 9 H).

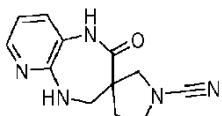
30 Etapa c. A una solución agitada de 3-((2-aminobencilo)oxi)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 3-metilo (0,08 g, 0,228 mmol) en THF (5 ml), se añadió TBD (0,064 g, 0,457 mmol) a ta. La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 1 hora. La mezcla de reacción resultante se enfrió a ta, se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La fase orgánica combinada se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH al 3% en DCM) proporcionando 2-oxo-1,5-dihidro-2H-espiro[benzo[e][1,4]oxazepin-3,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (0,03 g, 0,094 mmol). LCMS: Método 1, 2,229 min, MS: ES+ 263,13 (M-56); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,39 (s, 1 H), 7,21-7,28 (m, 2 H), 7,12 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 6,99-7,03 (m, 1 H), 4,64 (s, 2 H), 3,61-3,67 (m, 1 H), 3,43-3,57 (m, 2 H), 3,08-3,16 (m, 1 H), 2,28-2,33 (m, 1 H), 2,14-2,16 (m, 1 H), 1,39 (d, J=4,0 Hz, 9 H).

35 Etapa d. A una solución agitada de 2-oxo-1,5-dihidro-2H-espiro[benzo[e][1,4]oxazepin-3,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato de terc-butilo (0,027 g, 0,085 mmol) en DCM (2 ml), se añadió TFA (0,13 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C

durante 30 min. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se destiló azeotrópicamente con DCM (3 x 5 ml). El material obtenido se trituró con hexano (2 x 2 ml) y se secó a alto vacío proporcionando una sal de TFA de 1,5-dihidro-2H-espiro[benzo[e][1,4]oxazepin-3,3'-pirrolidin]-2-ona (0,02 g, 0,06 mmol). LCMS: Método 1, 1,365 min, MS: ES+ 219,28; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,59 (s, 1 H), 9,20 (br, s, 2 H), 7,26-7,30 (m, 2 H), 7,15 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 7,03 -7,05 (m, 1 H), 4,62-4,72 (m, 2 H), 3,29-3,58 (m, 4 H), 2,27-2,39 (m, 2 H).

Etapa e. A una solución agitada de sal de TFA de 1,5-dihidro-2H-espiro[benzo[e][1,4]oxazepin-3,3'-pirrolidin]-2-ona (0,02 g, 0,0602 mmol) en THF (5 ml), se añadió K₂CO₃ (41,5 g, 0,301 mmol) a 0°C. Se añadió bromuro de cianógeno (0,0076 g, 0,0723 mmol) a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 min. La mezcla de reacción resultante se concentró al vacío y el material crudo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH al 2% en DCM) produciendo 2-oxo-1,5-dihidro-2H-espiro[benzo[e][1,4]oxazepina -3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo (0,009 g, 0,037 mmol). LCMS: Método 3, 3,414 min, MS: ES+ 244,02; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,48 (s, 1 H), 7,24-7,29 (m, 2 H), 7,14 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 7,02 (t, J=8,0 Hz, 1 H), 4,64-4,72 (m, 2 H), 3,75 (d, J=10,8 Hz, 1 H), 3,57-3,68 (m, 2 H), 3,43-3,51 (m, 1 H), 2,29-2,37 (m, 1 H), 2,17-2,23 (m, 1 H).

15 Ejemplo 86 2-Oxo-1,2,4,5-tetrahidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]diazepin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo



Etapa a. A una solución agitada de 2-cianoacrilato de etilo (2,2 g, 17,6 mmol) en DCM (50 ml) se añadieron TFA (0,48 g, 4,224 mmol) y N-bencil-1-metoxi-N-((trimetilsilil)metil)metanamina (Número CAS 93102-05-7; 5,0 g, 21,12 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a t a durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió a 10°C y se inactivó con solución de NaHCO₃ saturada (100 ml). La mezcla obtenida se extrajo con DCM (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (50 ml). La fase orgánica obtenida se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 3% en hexano) proporcionando 1-bencil-3-cianopirrolidin-3-carboxilato de etilo (2,4 g, 9,302 mmol). LCMS: Método 1, 1,714 min, MS: ES+ 258,8; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,25-7,36 (m, 5 H), 4,22 (q, J=7,2 Hz, 2 H), 3,67 (dd, J=13,2 Hz, 18,0 Hz, 2 H), 3,14 (d, J= 9,6 Hz, 1 H), 2,88 (d, J=10,0 Hz, 1 H), 2,81-2,85 (m, 1 H), 2,53-2,57 (m, 1 H), 2,44-2,47 (m, 1 H), 2,33-2,40 (m, 1 H), 1,23 (t, J=7,2 Hz, 3 H).

Etapa b. A una solución agitada de 1-bencil-3-cianopirrolidin-3-carboxilato de etilo (2,4 g, 9,298 mmol) en MeOH (25 ml) se añadió cuidadosamente níquel Raney (50% en agua) (4,8 g, 2,0 vol. p/p) a t a en un autoclave. La mezcla de reacción se agitó a t a bajo una presión de hidrógeno de 17,2 bar durante 48 h. La mezcla de reacción se filtró cuidadosamente a través de un lecho de celite, se lavó con MeOH (20 ml) y el material filtrado se concentró al vacío proporcionando una mezcla (44:56 mediante análisis LCMS) de 3-(aminometil)-1-bencipirrolidin-3- carboxilato de metilo y 3-(aminometil)-1-bencipirrolidin-3-carboxilato de etilo (2,2 g). LCMS: Método 4, 3,825 min, 4,133, MS: ES+ 249,01, 262,97. La mezcla obtenida se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa c. A una solución agitada de una mezcla de 3-(aminometil)-1-bencipirrolidin-3-carboxilato de metilo y 3-(aminometil)-1-bencipirrolidin-3-carboxilato de etilo (2,2 g, 8,396 mmol) en tolueno (15 ml), se añadieron 2-fluoro-3-nitropiridina (1,3 g, 9,236 mmol) y K₂CO₃ (1,74 g, 12,595 mmol) a t a. La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a t a, se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (100 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 15% en hexano) proporcionando una mezcla de 1-bencil-3-(((3-nitropiridin-2-il)amino)metil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo y 1-bencil-3-(((3-nitropiridin-2-il)amino)metil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo (1,6 g). LCMS: Método 1, 1,782 min, 1,865 min, MS: ES+ 371,18, 385,18.

Etapa d. A una solución agitada de una mezcla de 1-bencil-3-(((3-nitropiridin-2-il)amino)metil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo y 1-bencil-3-(((3-nitropiridin-2-il)amino)metil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo (1,6 g) en MeOH (25 ml), se añadió cuidadosamente níquel Raney (50% en agua) (3,2 g, 2,0 vol. p/p) a t a. La mezcla de reacción se purgó con gas hidrógeno a t a durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró cuidadosamente a través de un lecho de celite, se lavó con MeOH (15 ml) y el material filtrado se concentró al vacío proporcionando una mezcla de 3-(((3-aminopiridin-2-il)amino)metil)-1-bencipirrolidin-3-carboxilato de metilo y 3-(((3-aminopiridin-2-il)amino)metil)-1-bencipirrolidin-3-carboxilato de etilo (1,44 g). LCMS: Método 1, 1,434 min, 1,537 min, MS: ES+ 341,33, 355,34.

Etapa e. Una solución de una mezcla de 3-(((3-aminopiridin-2-il)amino)metil)-1-bencipirrolidin-3-carboxilato de metilo y 3-(((3-aminopiridin-2-il)amino)metil)-1-bencipirrolidin-3-carboxilato de etilo (1,4 g) en ácido acético (20 ml), se calentó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a t a, se vertió en solución de NaHCO₃ saturada (250 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se separó y se lavó con agua DM (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH al 0,5% en DCM) proporcionando 1'-bencil-4,5-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]diazepin-3,3'-pirrolidin]- 2(1H)-ona (0,313 g, 1,016 mmol). LCMS: Método 1, 1,271 min, MS: ES+ 309,13; ¹H

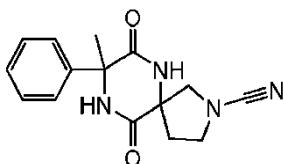
RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9,57 (s, 1 H), 7,69 (dd, *J*=1,2 Hz, 4,4 Hz, 1 H), 7,29-7,31 (m, 4 H), 7,23-7,24 (m, 1 H), 7,19 (d, *J*=7,2 Hz, 1 H), 6,83-6,88 (m, 1 H), 6,53-6,56 (m, 1 H), 3,51-3,60 (m, 2 H), 3,28 (t, *J*=4,8 Hz, 2 H), 2,73 (d, *J*=9,6 Hz, 1 H), 2,55-2,60 (m, 2 H), 2,38-2,42 (m, 1 H), 2,03-2,10 (m, 1 H), 1,67-1,72 (m, 1 H).

5 Etapa f. A una solución agitada de 1'-bencil-4,5-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]diazepin-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona (0,31 g, 1,006 mmol) en THF (5 ml), se añadieron K₂CO₃ (0,278 g, 2,012 mmol) y bromuro de cianógeno (0,107 g, 1,006 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 36 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 25 ml). La fase orgánica combinada se separó y se lavó con agua (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH al 0,5% en DCM) y produjo 2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]diazepin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo (0,245 g, cuantitativo). El material crudo obtenido se sometió a purificación por HPLC preparativa; fase móvil: (A) 100% de agua y (B) 100% de MeCN, columna: Waters X Bridge C18 250 x 19 mm, 5 micras, caudal 11,0 ml/min produjo 2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]diazepin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo (0,077 g, 0,317 mmol). LCMS: Método 4, 2,939 min, MS: ES+ 243,99; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9,85 (s, 1 H), 7,75 (dd, *J*=1,6 Hz, 4,8 Hz, 1 H), 7,28 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H), 6,89 (t, 4,8 Hz, 1 H), 6,61 (dd, *J*=4,4 Hz, 7,6 Hz, 1 H), 3,69 (d, *J*=10,0 Hz, 1 H), 3,48 (t, *J*=7,2 Hz, 2 H), 3,35-3,36 (m, 1 H), 3,30-3,31 (m, 1 H), 3,20-3,24 (m, 1 H), 2,09-2,16 (m, 1 H), 1,88-1,95 (m, 1 H).

10

15

Ejemplo 87 8-Metil-7,10-dioxo-8-fenil-2,6,9-triazaespiro[4.5]decan-2-carbonitrilo



20 Etapa a. A una solución agitada de ácido 2-amino-2-fenilpropanoico (Número CAS 565-07-1; 4,0 g, 24,21 mmol) en MeCN (50 ml) se añadió hidróxido de tetrametilamonio al 10% en solución acuosa (21,8 ml, 24,21 mmol) a ta. Se añadió anhídrido Boc (7,92 g, 36,0 mmol) a la mezcla de reacción a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 48 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (200 ml) y se lavó con éter dietílico (3 x 25 ml). La capa acuosa se acidificó con solución de ácido cítrico al 5% (~70 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-fenilpropanoico (4,2 g, 15,84 mmol). LCMS: Método 1, 2,162 min, MS: ES+ 264,28; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 12,74 (s, 1 H), 7,43 (d, *J*=8,0 Hz, 2 H), 7,33 (t, *J*=7,2 Hz, 2 H), 7,26 (t, *J*=7,2 Hz, 1 H), 7,14 (br s, 1 H), 1,72 (s, 3 H), 1,36 (s, 9 H). Ese material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

25

30 Etapa b. A una solución de ácido metil 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-fenilpropanoico (1,13 g, 4,27 mmol) en THF seco (10 ml) se añadieron HATU (4,86 g, 12,81 mmol) y DIPEA (2,2 ml, 12,81 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min. 3-amino-1-bencilpirrolidin-3-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio A; 1 g, 4,27 mmol) a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con DCM (6 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 50-60% en hexano) proporcionando 1-bencil-3-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-fenilpropanamido)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (2,59 g, cuantitativo). LCMS: Método 1, 2,015 min, MS: ES+ 482,28.

35

40 Etapa c. A una solución agitada de 1-bencil-3-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-fenilpropanamido)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (1,2 g, 2,49 mmol) en DCM (5 ml) se añadió TFA (12 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción resultante se concentró al vacío. El residuo obtenido se trituró con n-pentano (3 x 10 ml) y se secó a alto vacío. El material crudo resultante se vertió rápidamente en solución de NaHCO₃ saturada y se agitó bien hasta pH 7-8. La mezcla resultante se extrajo con una mezcla de MeOH:DCM (1:9, 5 x 15 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando 3-(2-amino-2-fenilpropanamido)-1-bencilpirrolidin-3-carboxilato de metilo (0,776 g, 2,036 mmol). LCMS: Método 3, 4,167 min, MS: ES+ 382,05. Ese material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

45

50 Etapa d. A una solución de 3-(2-amino-2-fenilpropanamido)-1-bencilpirrolidin-3-carboxilato de metilo (0,776 g, 2,036 mmol) en THF seco (10 ml) se añadió TBD (0,708 g, 5,09 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 12 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trituró con éter dietílico (2 x 15 ml) y se secó al vacío, proporcionando 2-bencil-8-metil-8-fenil-2,6,9-triazaespiro[4.5]decan-7,10-diona (0,380 g, 1,08 mmol). LCMS: Método 1, 1,586 min, MS: ES+ 350,48. Ese material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa e. A una solución agitada de 2-bencil-8-metil-8-fenil-2,6,9-triazaespiro[4.5]decan-7,10-diona (0,380 g, 1,08 mmol) en MeOH (15 ml) se añadió acético ácido (2 ml) a ta. Se añadió Pd/C (50% de humedad) (65 mg) a la mezcla de reacción a ta. La mezcla de reacción se purgó con H₂ durante 1,5 horas a ta. La mezcla de reacción se filtró

cuidadosamente a través de celite hyflow. El lecho de celite se lavó con MeOH (2 x 5 ml). El material filtrado combinado se concentró al vacío. El residuo obtenido se trituró con éter dietílico (2 x 10 ml) y se secó a alto vacío proporcionando 8-metil-8-fenil-2,6,9-triazaespiro[4.5]decan-7,10-diona (0,384 g, 1,203 mmol). LCMS: Método 3, 2,338, 2,551 min, MS: ES+ 259,98. Ese material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 5 Etapa f. A una solución agitada de 8-metil-8-fenil-2,6,9-triazaespiro[4.5]decan-7,10-diona (0,384 g, 1,482 mmol) en THF:DMF (2:1, 8 ml) se añadió K_2CO_3 (0,519 g, 3,764 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min. Se añadió bromuro de cianógeno (0,159 g, 1,504 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 45 min. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua helada (30 ml). Los materiales precipitados obtenidos se filtraron al vacío, se lavaron con agua (20 ml) y se secaron al aire. El material sólido obtenido se trituró con éter dietílico (3 x 10 ml) y se secó a alto vacío para obtener 8-metil-7,10-dioxo-8-fenil-2,6,9-triazaespiro[4.5]decan-2-carbonitrilo (0,148 g, 0,520 mmol). LCMS: Método 2, 2,820, 2,907 min, MS: ES+ 285,24, 285,29; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,18 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 7,40-7,43 (m, 5 H), 3,61-3,63 (m, 1 H), 3,33-3,51 (m, 2 H), 3,17-3,18 (m, 1 H), 1,97-2,01 (m, 1 H), 1,81-1,85 (m, 1 H), 1,60 (s, 3 H).

Actividad Biológica de los Compuestos de la Invención

15 Abreviaturas:

TAMRA	carboxitetrametilrodamina
PCR	reacción en cadena de la polimerasa
PBS	solución salina tamponada con fosfato
EDTA	ácido etilendiamintetraacético
20 Tris	2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol
NP-40	Nonidet P-40, octilfenoxipolietoxietanol
BSA	albúmina de suero bovino
DMSO	dimetilsulfóxido

Ensayo de inhibición de Cezanne 1 *in vitro*

25 Expresión y purificación de Cezanne 1

La estructura artificial Cezanne 1 se amplificó por PCR y se clonó en un vector pFLAG-CMV-6c (Sigma-Aldrich) con un marcador FLAG N-terminal. Las células HEK293T se transfecaron con FLAG-Cezanne 1 usando el reactivo de transfección TransIT-LT1 (Mirus) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las células se recogieron 48 horas después de la transfección. Las células se lavaron una vez con PBS y se rasparon en tampón de lisis (Tris 50 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, EDTA 3 mM, NP40 al 0,5%, glicerol al 10%, betamercaptoetanol 5 mM, inhibidores de proteasa (mini completo, Roche) e inhibidores de la fosfatasa (PhosSTOP mini, Roche). Los lisados se incubaron durante 30 min en hielo y se centrifugaron a 4000 rpm durante 10 min a 4°C. El material sobrenadante soluble se añadió a la resina de afinidad FLAG (gel de afinidad EZview Red ANTI-FLAG M2, Sigma- Aldrich) equilibrado en tampón bajo en sales (Tris 20 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, EDTA 0,5 mM, beta-mercaptopropanoato 5 mM) y se incubó a 4°C durante 3 horas con rotación. 30 La resina se centrifugó a 2000 rpm durante 2 min y se eliminó el material sobrenadante. La resina se lavó dos veces con tampón bajo en sales y una vez con tampón alto en sales (Tris 20 mM, pH 7,5, NaCl 500 mM, EDTA 0,5 mM, beta-mercaptopropanoato 5 mM, inhibidores de proteasa (mini, Roche) e inhibidores de fosfatasa (PhosSTOP mini, Roche). Para eluir Cezanne 1 unido, se añadió tampón de elución (10 mM Tris, pH 7,5, NaCl 150 mM, EDTA 0,5 mM, glicerol al 10%, NP40 al 0,5%, beta-mercaptopropanoato 5 mM, 0,15 mg/ml de péptido FLAG 3X (Sigma-Aldrich)) a la resina y se incubó a 40 4°C durante 2,5 horas mientras rotaba. La resina se centrifugó a 4000 rpm durante 30 segundos y el material sobrenadante que contenía FLAG-Cezanne 1 purificado se retiró y se almacenó a -80°C.

La FLAG-proteína purificada se caracterizó por el peso molecular (la escala de la izquierda está en kDa) frente a BSA usando SDS-PAGE como se muestra en la Figura 1.

Ensayo cinético bioquímico de Cezanne 1

45 Las reacciones se realizaron por duplicado en placas negras de 384 pocillos (pequeño volumen, Greiner 784076) con un volumen de reacción final de 21 μ l. Cezanne 1 se diluyó en tampón de reacción (Tris 40 mM, pH 7,5, Tween 20 al 0,005%, 0,5 mg/ml de BSA, beta-mercaptopropanoato 5 mM) al equivalente de 0, 0,001, 0,050, 0,01 y 0,05 μ l/pocillo. El tampón se optimizó para una temperatura, pH, agente reductor, sales, tiempo de incubación y detergente óptimos. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de 50 nM de péptido marcado con TAMRA unido a ubiquitina a través 50 de un enlace isopeptídico como sustrato de polarización con fluorescencia. Las reacciones se incubaron a ta y se leyeron cada 2 min durante 120 min. Las lecturas se realizaron en un aparato Pherastar Plus (BMG Labtech). Excitación de λ a 540 nm; Emisión de λ a 590 nm. La Figura 2 muestra un gráfico de la actividad proteolítica de

Cezanne 1 medida usando un ensayo de polarización con fluorescencia. Se incubaron varios volúmenes de Cezanne 1 purificada tal y como se indica, con un péptido marcado con TAMRA unido a ubiquitina a través de un enlace isopeptídico.

Ensayo bioquímico de Cl_{50} de Cezanne 1

- 5 Se prepararon placas de dilución hasta 21 veces la concentración final (2100 μM para una concentración final de 100 μM) en DMSO al 50% en una placa con fondo en V de polipropileno de 96 pocillos (Greiner nº 651201). Una serie típica de dilución de 8 puntos sería 100, 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03 μM final. Las reacciones se realizaron por duplicado en placas negras de 384 pocillos (pequeño volumen, Greiner 784076) en un volumen de reacción final de 21 μl . Se añadió a la placa 1 μl de DMSO al 50% o el compuesto diluido. Cezanne 1 se diluyó en tampón de reacción (Tris 40 mM, pH 7,5, Tween 20 al 0,005%, 0,5 mg/ml de BSA, beta-mercaptoetanol 5 mM) hasta el equivalente de 0,005 $\mu\text{l}/\text{pocillo}$ y se añadieron 10 μl de Cezanne 1 diluida al compuesto. La enzima y el compuesto se incubaron durante 30 min a ta. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de 50 nM de péptido marcado con TAMRA unido a ubiquitina a través de un enlace isopeptídico como sustrato de polarización con fluorescencia. Las reacciones se leyeron inmediatamente después de la adición del sustrato y después de una incubación de 2 horas a ta. Las lecturas se realizaron en un aparato Pherastar Plus (BMG Labtech). Excitación de λ a 540 nm; Emisión de λ a 590 nm.
- 10
- 15

Actividad de los compuestos ejemplares en el ensayo bioquímico de Cl_{50} de Cezanne 1

Intervalos:

A<0,1 μM ;

0,1<B<1 μM ;

20 1<C<10 μM ;

D>10 μM

ES 2 919 549 T3

Ejemplo	Intervalo de CI50
1	C
2	C
3	C
4	C
5	C
6	C
7	C
8	C
9	C
10	C
11	C
12	C
13	C
14	C
15	C
16	B
17	C
18	B
19	B
20	C
21	B
22	B
23	B
24	A
25	B
26	B
27	C
28	B
29	C
30	B
31	C
32	C
33	C
34	C

35	C
36	B
37	C
38	C
39	C
40	B
41	B
42	B
43	B
44	B
45	B
46	C
47	C
48	B
49	B
50	B
51	B
52	B
53	B
54	B
55	C
56	C
57	B
58	B
59	B
60	B
61	C
62	D
63	C
64	B
65	C
66	B
67	B
68	B

69	B
70	B
71	B
72	B
73	B
74	B
75	B
76	C
77	C
78	C
79	C
80	D
81	C
82	D
83	D
84	D
85	C
86	B
87	B
88	C
89	C
90	B
91	C
92	C
93	B
94	B
95	B
96	C
97	B
98	B
99	C
100	B
101	B
102	C

ES 2 919 549 T3

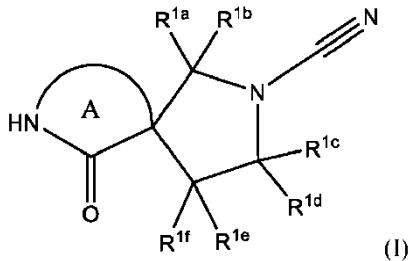
103	B
104	B
105	B
106	C
107	B
108	B
109	B
110	B
111	B
112	B
113	B
114	B
115	B
116	B
117	B

118	B
119	B
120	B
121	B
122	C
123	B
124	B
125	B
126	B
127	B
128	B
129	B
130	B
131	B
132	B

133	B
134	B
135	A
136	A
137	A
138	B
139	B
140	B
141	C
142	C
143	B
144	B
145	A
146	B
147	C

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en donde:

- 5 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} y R^{1d} cada uno representa independientemente hidrógeno o un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;
- 10 R^{1e} y R^{1f} cada uno representa independientemente hidrógeno, flúor, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido;
- 15 el anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5 a 11 miembros que puede estar opcionalmente sustituido con uno a cuatro $-Q^1-(R^2)_n$, en donde cada $-Q^1-(R^2)_n$ es igual o diferente y en donde: n es 0 o 1;
- 20 Q^1 representa halógeno, ciano, oxo, nitro, hidroxilo, $-SR^3$, $-NR^3R^4$, $-CONR^3R^4$, $-NR^3COR^4$, $-NR^3CONR^4R^{4a}$, $-COR^3$, $-C(O)OR^3$, $-SO_2R^3$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NR^3SO_2R^4$, $NR^3SO_2NR^4R^{4a}$, $-NR^3C(O)OR^4$, -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, -alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, un enlace covalente, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, $-OR^{5-}$, $-SO^-$, $-SO_2^-$, $-CO^-$, $-C(O)O^-$, -alquilen C₀-C₃-CONR³-alquieno C₀-C₃, -alquilen C₀-C₃-NR³-alquieno C₀-C₃, -alquilen C₀-C₃-NR³CO-alquieno C₀-C₃, -alquilen C₀-C₃-NR³CONR⁴-alquieno C₀-C₃, $-SO_2NR^3$, $-NR^3SO_2$, $-NR^3SO_2NR^4$, $-NR^3C(O)O^-$, $-NR^3C(O)OR^{5-}$, alquieno C₁-C₆ opcionalmente sustituido o alquenileno C₂-C₆ opcionalmente sustituido;
- 25 R^2 representa un anillo heterocíclico, cicloalquilo, heteroarilo o arilo de 3 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano, oxo, nitro, hidroxilo $-SR^6$, $-NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$, $-NR^6COR^7$, $-NR^6CONR^7R^{7a}$, $-COR^6$, $-C(O)OR^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $-NR^6SO_2R^7$, $-NR^6C(O)OR^7$, -alquilo C₁-C₆, -alcoxi C₁-C₆, -alquenilo C₂-C₆, -alquinilo C₂-C₆, $-Q^{2a}R^8$, $-Q^{2b}NR^6CONR^7R^{7a}$, $-Q^{2b}NR^6CONR^7-Q^{2c}R^8$, $-Q^{2b}NR^6R^7$, $-Q^{2b}NR^6-Q^{2c}R^8$, $-Q^{2b}COR^6$, $-Q^{2b}CO-Q^{2c}R^8$, $-Q^{2b}NR^6COR^7$, $-Q^{2b}NR^6CO-Q^{2c}R^8$, $-Q^{2b}NR^6C(O)OR^7$, $-Q^{2b}NR^6C(O)OQ^{2c}R^8$, $-Q^{2b}SO_2R^6$, $-Q^{2b}SO_2-Q^{2c}R^8$, $-Q^{2b}CONR^6R^7$, $-Q^{2b}CONR^6-Q^{2c}R^8$, $-Q^{2b}CO_2R^6$, $-Q^{2b}CO_2-Q^{2c}R^8$, $-Q^{2b}SO_2NR^6R^7$, $-Q^{2b}SO_2NR^6-Q^{2c}R^8$, $-Q^{2b}NR^6SO_2R^7$, $-Q^{2b}NR^6SO_2-Q^{2c}R^8$, $-Q^{2b}NR^6SO_2NR^7R^{7a}$ y $-Q^{2b}NR^6SO_2NR^7-Q^{2c}R^8$;
- 30 en donde dicho cicloalquilo es un anillo no aromático monocíclico saturado o parcialmente insaturado;
- 35 Q^{2a} representa un enlace covalente, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, $-SO^-$, $-SO_2^-$, $-CO^-$, alquieno C₁-C₆ opcionalmente sustituido o alquenileno C₂-C₆ opcionalmente sustituido;
- 40 Q^{2b} y Q^{2c} cada uno representa independientemente un enlace covalente, alquieno C₁-C₆ opcionalmente sustituido o alquenileno C₂-C₆ opcionalmente sustituido;
- 45 R^3 , R^4 y R^{4a} cada uno representa independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;
- 50 R^5 representa alquieno C₁-C₆ opcionalmente sustituido;
- 55 R^6 , R^7 y R^{7a} cada uno representa independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;
- 60 R^8 representa heterocíclico de 3 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, arilo de 5 a 10 miembros o cicloalquilo de 3 a 10 miembros; en donde dicho cicloalquilo es un anillo no aromático monocíclico saturado o parcialmente insaturado; y
- 65 en donde los grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, alquieno y alquenileno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} , R^{1f} , R^2 , R^3 , R^4 , R^{4a} , R^5 , R^6 , R^7 , R^{7a} , Q^1 , Q^{2a} , Q^{2b} y Q^{2c} , están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF₅.
2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el anillo A contiene de 1 a 4 heteroátomos.
3. El compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el anillo A es un anillo heterocíclico bicíclico condensado de 9, 10 u 11 miembros.

4. El compuesto según la reivindicación 3, en el que el anillo A se selecciona a partir de indolin-2-ona, 3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, 1H-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-2(3H)-ona, 3,4-dihidropirido[2,3-*b*]pirazin-2(1H)-ona, 1,5-dihidrobenzo[e][1,4]oxazepin-2(3H)-ona, 3,4-dihidro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona, 3,4-dihidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona, 3,4-dihidro-1,7-naftiridin-2(1H)-ona, 3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona, 3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1H)-ona y 1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-4-ona.
5. El compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el anillo A es un anillo heterocíclico monocíclico de 5 o 6 miembros.
6. El compuesto según la reivindicación 5, en el que el anillo A se selecciona a partir de piperidin-2-ona, piperazin-2-ona y pirrolidin-2-ona.
10. 7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el anillo A no está sustituido o está sustituido con uno, dos o tres -Q¹-(R²)_n, en donde cada -Q¹-(R²)_n es igual o diferente.
8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que n es 1; y Q¹ se selecciona a partir de un enlace covalente y alquíleno C₁-C₃.
15. 9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R² se selecciona a partir de piperidinilo, pirrolilo, fenilo, pirazolilo, isoxazolilo, indazolilo, piridinilo, dihidropiridinilo, benzotiazolilo y pirimidinilo, opcionalmente sustituidos.
10. 10. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1f} y R^{1e} son cada uno hidrógeno.
11. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado a partir del grupo que consiste en:
20. 2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 7'-cloro-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 7'-metoxi-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 7'-(5-isopropil-2-metoxifenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 7'-(1,1'-bifenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;

25. 7'-(4-(benciloxi)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 7'-(2-fluoro-5-metilfenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 7'-(3-cianofenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 7'-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 2'-oxo-7'-(4-fenoxifenil)-1,4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;

30. 7'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 7'-(4-cianofenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 7'-(2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 5-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-7'-il)-N-metilpicolinamida;
 7'-(2-(benciloxi)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;

35. 4-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-7'-il)-N-metilbenzamida;
 7'-(3-((2-clorobencil)oxi)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 7'-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 7'-(6-metoxipiridin-3-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 7'-(5-fluoro-2-isopropoxifenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;

40. 7'-(3-metil-1H-indazol-6-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 7'-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 7'-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 7'-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 N-(3-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-7'-il)fenil)ciclopropanosulfonamida;

45. 7'-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 2'-oxo-7'-(pirimidin-5-il)-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 N-(3-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-7'-il)fenil)acetamida;

3-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-7'-il)-N,N-dimetilbenzamida;
 N-(4-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-7'-il)fenil)acetamida;
 7'-(4-(morfolinosulfonil)fenil)-2'-oxo-1,4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 7'-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 5 7'-(2-metilpiridin-4-il)-2'-oxo-1,4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 2'-oxo-7'-(3-(piperidin-1-il)fenil)-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 N-(2-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-7'-il)fenil)acetamida;
 10 7'-(4-(morfolin-4-carbonil)fenil)-2'-oxo-1,4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 7'-(3-(morfolinosulfonil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 7'-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 15 7'-(2-metilbenzo[d]tiazol-5-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 2'-oxo-6'-fenil-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 6'-(4-cianofenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 15 6'-(3-cianofenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 6'-(4-fluorofenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 6'-(3-fluorofenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 1-ciano-N,N-dimetil-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-7'-carboxamida;
 20 1-ciano-N-metil-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-7'-carboxamida;
 2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo;
 2-oxo-7-fenil-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo;
 25 7-(4-cianofenil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo;
 7-(3-cianofenil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo;
 7-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo;
 7-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo;
 25 2-oxo-6-fenil-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo;
 2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo;
 2-oxo-6-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo;
 2-oxo-7-fenil-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo;
 30 7-(4-cianofenil)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo;
 7-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo;
 7-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo;
 3-oxo-3,4-dihidro-1H-espiro[pirido[2,3-b]pirazin-2,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo;
 35 6-oxo-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-carbonitrilo;
 (R)-6-oxo-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-carbonitrilo;
 (S)-2-oxo-7-fenil-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo;
 (S)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo;
 (S)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo;
 (R)-2'-oxo-6'-fenil-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 40 (S)-2-oxo-7-fenil-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo;
 (S)-7-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo;
 (S)-7-(4-cianofenil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo;
 (S)-7-(3-cianofenil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo;
 (S)-7-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo;
 (S)-7-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo;
 45 (S)-7-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo;

(S)-7-(3-cianofenil)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo;
 (8R)-8-metil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaespiro[4.5]decan-2-carbonitrilo;
 7,10-dioxo-2,6,9-triazaespiro[4.5]decan-2-carbonitrilo;
 (8S)-8-metil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaespiro[4.5]decan-2-carbonitrilo;
 5 7,10-dioxo-8-fenil-2,6,9-triazaespiro[4.5]decan-2-carbonitrilo;
 8-etyl-6-oxo-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-carbonitrilo;
 8-bencil-6-oxo-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-carbonitrilo;
 8-metil-6-oxo-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-carbonitrilo;
 2-oxo-1,5-dihidro-2H-espiro[benzo[e][1,4]oxazepin-3,3'-pirrolidin]-1-carbonitrilo;
 10 2-oxo-1,2,4,5-tetrahidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]diazepin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo;
 8-metil-7,10-dioxo-8-fenil-2,6,9-triazaespiro[4.5]decan-2-carbonitrilo;
 2-oxo-6-fenil-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo;
 7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo;
 15 7-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo;
 (R)-7'-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 (R)-7'-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 7'-(1H-indazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 6'-(1H-indazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 (R)-7'-(1H-indazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 20 (S)-7'-(1H-indazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 (R)-6'-(1H-indazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 1'-ciano-N-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-6-carboxamida;
 2-oxo-6-(piperidin-1-carbonil)-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo;
 7-(1H-indazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo;
 25 6-(1H-indazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo;
 (S)-7-(1H-indazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo;
 (S)-6-(1H-indazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo;
 (S)-1'-ciano-N-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-6-carboxamida;
 30 1'-ciano-2-oxo-N-fenil-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-6-carboxamida;
 1'-ciano-N-(2-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-6-carboxamida;
 7-(1-metil-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo;
 (R)-7-(1-metil-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo;
 (S)-7-(1-metil-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo;
 35 7-(1-(2-hidroxietil)-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo;
 (R)-7-(1-(2-hidroxietil)-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo;
 (S)-7-(1-(2-hidroxietil)-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo;
 40 7-(1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo;
 (R)-7-(1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo;
 (S)-7-(1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo;
 45 7-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo;
 (R)-7-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo;
 (S)-7-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,3'-pirrolidin]-1'-carbonitrilo;
 2'-oxo-7'-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 4-(1-ciano-2'-oxo-1,4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-7'-il)-N,N-dimetilbenzamida;

7'-(3-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 7'-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 6'-([1,1'-bifenil]-4-il)-2'-oxo-1,4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 6'-(4-(benciloxi)fenil)-2'-oxo-1,4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 5 6'-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 2'-oxo-6'-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 2'-oxo-6'-(4-fenoxifenil)-1,4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 6'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2'-oxo-1,4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 10 5-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-6'-il)-N-metilpicolinamida;
 6'-(2-(benciloxi)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 4-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-6'-il)-N-metilbenzamida;
 15 6'-(5-isopropil-2-metoxifenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 6'-(3-((2-clorobencil)oxi)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 6'-(6-metoxipiridin-3-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 20 6'-(5-fluoro-2-isopropoxifenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 6'-(3-metil-1H-indazol-6-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 6'-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 25 6'-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 6'-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 N-(3-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-6'-il)fenil)ciclopropanosulfonamida;
 30 4-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-6'-il)-N,N-dimetilbenzamida;
 2'-oxo-6'-(pirimidin-5-il)-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 N-(3-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-6'-il)fenil)acetamida;
 N-(4-(1-ciano-2'-oxo-1,4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-6'-il)fenil)acetamida;
 35 6'-(3-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 6'-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 6'-(4-(morpholinosulfonil)fenil)-2'-oxo-1,4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 6'-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 2'-oxo-6'-(3-(piperidin-1-il)fenil)-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 40 30 N-(2-(1-ciano-2'-oxo-1,4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-6'-il)fenil)acetamida;
 6'-(4-(morpholin-4-carbonil)fenil)-2'-oxo-1,4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 6'-(3-(morpholinosulfonil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 6'-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 6'-(2-metilbenzo[d]tiazol-5-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 35 6'-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 6'-(2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 6'-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 N-bencil-4-(1-ciano-2'-oxo-1,4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-6'-il)benzamida;
 40 6'-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 6'-(4-(morpholinometil)fenil)-2'-oxo-1,4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 3-(1-ciano-2'-oxo-1,4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-6'-il)-N,N-dimetilbenzamida; y
 6'-(2-metilpiridin-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidin-3,3'-quinolin]-1-carbonitrilo;
 un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para uso como medicamento.

13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para uso en el tratamiento del cáncer o la inflamación.

5 14. Un compuesto para uso según la reivindicación 13, en donde el cáncer se selecciona a partir de cáncer de mama, ovario, próstata, pulmón, riñón, gástrico, colon, testicular, cabeza y cuello, páncreas, cerebro, melanoma, hueso, cánceres de órganos tisulares, cánceres de células sanguíneas, leucemia, linfoma, mieloma múltiple, cáncer colorrectal y carcinoma de pulmón de células no pequeñas.

10 15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para uso en el tratamiento de una afección que implica una disfunción mitocondrial seleccionada a partir de un trastorno del SNC; enfermedad neurodegenerativa; enfermedad de Parkinson; enfermedad de Alzheimer; esclerosis lateral amiotrófica; enfermedad de Huntington; isquemia; ictus; demencia con cuerpos de Lewy; demencia frontotemporal; esclerosis múltiple; encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y síndrome de episodios similares a ictus; neuropatía óptica hereditaria de Leber; cáncer; neuropatía, ataxia, retinitis pigmentosa-síndrome de Leigh heredado de la madre; enfermedad de Danon; diabetes; nefropatía diabética; trastornos metabólicos; insuficiencia cardiaca; cardiopatía isquémica que conduce a infarto de miocardio; enfermedades psiquiátricas, esquizofrenia; deficiencia múltiple de sulfatasa; mucolipidosis II; mucolipidosis III; mucolipidosis IV; GMI-gangliosidosis; lipofuscinosis ceroide neuronal; enfermedad de Alpers; síndrome de Barth; defectos de beta-oxidación; deficiencia de carnitín-acil-carnitina; deficiencia de carnitina; síndromes de deficiencia de creatina; deficiencia de coenzima Q10; deficiencia del complejo I; deficiencia del complejo II; deficiencia del complejo III; deficiencia del complejo IV; deficiencia del complejo V; deficiencia de COX; síndrome de oftalmoplejía externa progresiva crónica; deficiencia de CPT I; deficiencia de CPT II; aciduria glutárica tipo II; síndrome de Kearns-Sayre; acidosis láctica; deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga; enfermedad o síndrome de Leigh; miocardiopatía infantil letal; enfermedad de Luft; aciduria glutárica de tipo II; deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media; epilepsia mioclónica y síndrome de fibras rojas rasgadas; citopatía mitocondrial; síndrome de ataxia mitocondrial recesiva; síndrome de agotamiento del ADN mitocondrial; trastorno mioneurogastrointestinal y encefalopatía; síndrome de Pearson; deficiencia de piruvato deshidrogenasa; deficiencia de piruvato carboxilasa; mutaciones POLG; deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena media/corta; deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga; y disminución dependiente de la edad de la función cognitiva y la fuerza muscular.

20 25 16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) tal y como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

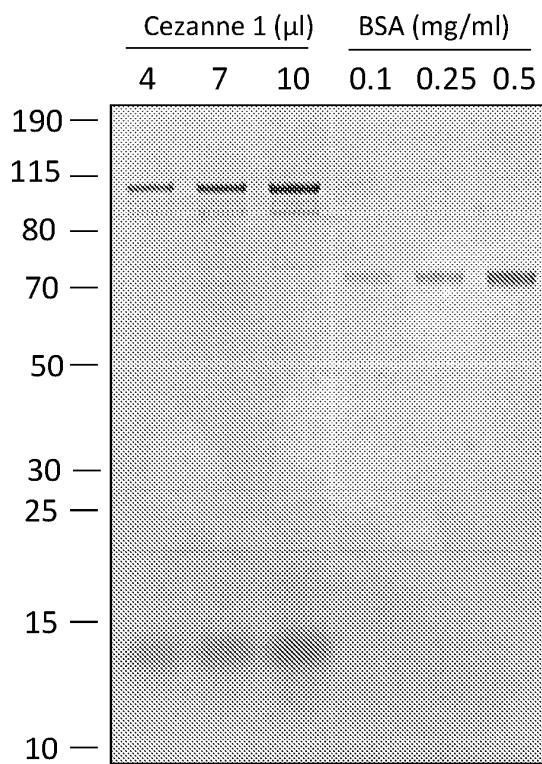


Figura 1: Expresión y purificación de FLAG-Cezanne 1 a partir de células de mamífero

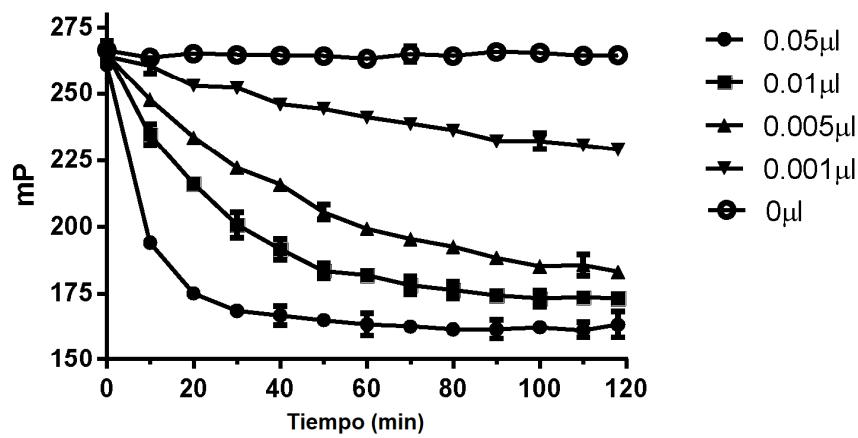


Figura 2: Ensayo de la cinética de Cezanne 1 para cribado de alto rendimiento de compuestos empleando un sustrato ligado a isopéptido