

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2005.05.04	(73) Titular(es): INCYTE CORPORATION 1801 AUGUSTINE CUT-OFF WILMINGTON, DE 19803 US
(30) Prioridade(s): 2004.05.07 US 569273 P 2004.08.17 US 602051 P 2004.08.19 US 602791 P 2004.12.22 US 638803 P	(72) Inventor(es): BRIAN METCALF US WENQING YAO US JINCONG ZHUO US MEIZHONG XU US CHUNHONG HE US
(43) Data de publicação do pedido: 2007.02.28	(74) Mandatário: NUNO MIGUEL OLIVEIRA LOURENÇO RUA CASTILHO, Nº 50 - 9º 1269-163 LISBOA PT
(45) Data e BPI da concessão: 2015.07.08 180/2015	

(54) Epígrafe: **COMPOSTOS AMIDO E SEU USO COMO PRODUTOS FARMACÊUTICOS**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO RELACIONA-SE COM INIBIDORES DA 11- β -HIDRÓXIESTEROIDE DESIDROGENASE TIPO 1, ANTAGONISTAS DO RECEPTOR MINERALOCORTICÓIDE (MR), E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DERIVADAS. OS COMPOSTOS DA INVENÇÃO PODEM SER ÚTEIS NO TRATAMENTO DE VÁRIAS DOENÇAS ASSOCIADAS COM A EXPRESSÃO OU ATIVIDADE DA 11- β -HIDRÓXIESTEROIDE DESIDROGENASE TIPO 1 E/OU DOENÇAS ASSOCIADAS COM O EXCESSO DE ALDOSTERONA.

RESUMO

"COMPOSTOS AMIDO E SEU USO COMO PRODUTOS FARMACÊUTICOS"

A presente invenção relaciona-se com inibidores da 11- β hidróxiesteroide desidrogenase tipo 1, antagonistas do recetor mineralocorticóide (MR), e composições farmacêuticas derivadas. Os compostos da invenção podem ser úteis no tratamento de várias doenças associadas com a expressão ou atividade da 11- β hidróxiesteroide desidrogenase tipo 1 e/ou doenças associadas com o excesso de aldosterona.

DESCRIÇÃO

"COMPOSTOS AMIDO E SEU USO COMO PRODUTOS FARMACÊUTICOS"

Campo da Invenção

A presente invenção relaciona-se com modeladores da 11- β hidróxiesteroide desidrogenase tipo 1 (11 β HSD1) e/ou do recetor mineralocorticóide (MR), composições derivadas e os compostos para uso em terapia.

Antecedentes da Invenção

Os glucocorticoides são hormonas esteroides que regulam o metabolismo, função e distribuição de lípidos. Em vertebrados, os glucocorticoides têm também profundos e variados efeitos fisiológicos no desenvolvimento, neurobiologia, inflamação, pressão sanguínea, metabolismo e morte celular programada. Em humanos, o principal glucocorticoide endogenamente-produzido é o cortisol. O cortisol é sintetizado na zona fasciculada do cortex adrenal sob o controlo de um circuito neuroendócrino de feedback de curto-prazo chamado eixo hipotálamo-pituitário-adrenal (HPA). A produção adrenal de cortisol procede sob o controlo da hormona adrenocorticotrófica (ACTH), um fator produzido e secretado pela pituitária anterior. A produção de ACTH na pituitária anterior é por si mesma altamente regulada, conduzida pela hormona libertadora de corticotrofina (CRH) produzida pelo núcleo paraventricular do hipotálamo. O eixo HPA mantém as concentrações de circulação do cortisol em limites restritos, com estímulo positivo no máximo diurno e durante períodos de stress, e sendo rapidamente atenuado por estímulo negativo decorrente da capacidade do cortisol em suprimir a produção de ACTH na pituitária anterior e pela produção de CRH no hipotálamo.

A aldosterona é outra hormona produzida pelo córtex adrenal; a aldosterona regula a homeostasia de sódio e potássio. Há cinquenta anos atrás, um papel para o excesso de aldosterona foi reportado numa descrição da síndrome de aldosteronismo (Conn, 1955), J. Lab. Clin. Med. 45: 6-17). É agora claro que níveis elevados de aldosterona estão associados com efeitos deletérios no coração e fígado, e são um importante fator contribuindo para a morbidade e mortalidade tanto em falhas cardíacas e hipertensão.

Dois membros da superfamília de recetores hormonais nucleares, o recetor glucocorticoide (GR) e o recetor mineralocorticóide (MR), medeiam a função do cortisol em vivo, enquanto que a recetor primário intracelular para aldosterona é o MR. Estes recetores estão também referenciados como "fatores de transcrição dependentes de ligando", porque a sua funcionalidade é dependente do recetor que esteja acoplado ao ligando (por exemplo, cortisol); após ligação do ligando esses recetores modelam diretamente transcrição via domínios DNA/"dedos de zinco" e domínios de ativação transcripcionais.

Historicamente, os principais determinantes da ação glucocorticoide foram atribuídos a três fatores primários: 1) níveis circulatórios de glucocorticoides (controlados primariamente pelo eixo HPA), 2) ligação de proteínas a glucocorticoides em circulação, e 3) densidade de recetores intracelulares dentro dos tecidos alvo. Recentemente, um quarto determinante da função glucocorticoide foi identificado: metabolismo pré-recetor específico de tecidos por ativação ou inativação de enzimas glucocorticoides. Estas enzimas 11-beta-hidroxiesteróide desidrogenase (11- β -HSD) atuam como enzimas de controlo pré-recetor que modelam a atividade de GR e MR por regulação das hormonas glucocorticoides. Até à data, duas diferentes isozimas da

11-beta-HSD foram clonadas e caracterizadas: 11 β HSD1 (também conhecida como 11-beta-HSD tipo 1, 11betaHSD1, HSD11B1, HDL, e HSD11L) e 11 β HSD2. 11 β HSD1 e 11 β HSD2 catalizam a interconversão do cortisol hormonalmente ativo (corticosterona em roedores) e cortisona inativa (11-desidrocorticosterona em roedores). 11 β HSD1 é amplamente distribuída em tecidos humanos e murinos; a expressão da enzima e do mRNA correspondente têm sido detetados no pulmão, testículos, e mais abundantemente no tecido hepático e adiposo. 11 β HSD1 cataliza as reações de 11-beta-desidrogenação e 11-oxiredução reversa, embora 11 β HSD1 atue predominantemente como oxidoreductase dependente da NADPH em células e tecidos intactos, catalizando a ativação de cortisol a partir de cortisona inerte (Low et al. (1994) J. Mol. Endocrin. 13: 167-174) e tem sido reportada por regular o aporte de glucocorticóides ao GR. Inversamente, a expressão de 11 β HSD2 é encontrada principalmente em tecidos alvo mineralocorticóides como fígado, placenta, cólon e glândula salivar, onde atua como desidrogenase dependente do NAD catalizando a inativação de cortisol em cortisona (Albiston et al. (1994) Mol. Cel. Endocrin. 105:R11-RI7) e também protege o MR do excesso de glucorticóides, tal como níveis elevados de cortisol ativo em recetores (Blum, et al., (2003) Prog. Nucl. Acid Res. Mol. Biol. 75: 173-216).

In vitro, o MR liga-se ao cortisol e aldosterona com igual afinidade. A especificidade tecidular da atividade da aldosterona, contudo, é conferida pela expressão de 11 β HSD2 (Funder et al. (1988), Science 242: 583-585). A inativação de cortisol em cortisona pela 11 β HSD2 no local do MR permite a ligação de aldosterona a este recetor *in vivo*. A ligação de aldosterona ao MR resulta na dissociação do MR ativado pelo ligando de um complexo multiproteico contendo proteínas *chaperone*, translocação do MR para o núcleo, e sua ligação a elementos responsivos hormonais em regiões

reguladoras dos promotores genéticos-alvo. No nefrônio distal do fígado, indução de soro e expressão da quinase-1 regulada por glucocorticoides (sgk-1) leva à absorção de iões Na^+ e água através do canal de sódio epitelial, assim como a excreção de potássio com expansão volumétrica subsequente e hipertensão (Bhargava et al., (2001), Endo. 142:1587-1594).

Em humanos, concentrações elevadas de aldosterona estão associadas a disfunção endotelial, enfarte miocárdico, atrofia ventricular esquerda, e morte. Em tentativas de modelar esses efeitos de enfermidade, múltiplas estratégias de intervenção têm sido adotadas para controlar a hiperatividade da aldosterona e atenuar a hipertensão resultante, e suas consequências cardiovasculares associadas. Inibição da enzima conversora da angiotensina (ACE) e bloqueio do recetor da angiotensina tipo 1 (AT1R) são duas estratégias que impactam diretamente o sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS). Contudo, embora a inibição da ACE e o antagonismo de AT1R inicialmente reduzam as concentrações de aldosterona, as concentrações circulatórias desta hormona regressam aos níveis basais com terapia crónica (conhecida como "escape de aldosterona"). Importantemente, coadministração de antagonista de MR espironolactona e eplerenona bloqueia diretamente os efeitos deletérios deste mecanismo de escape e reduz drasticamente a mortalidade do paciente (Pitt et al., New Engle J. Med. (1999), 341: 709-719; Pitt et al., New Engle J. Med. (2003), 348: 1309-1321). Deste modo, o antagonismo de MR pode ser uma importante estratégia de tratamento para muitos pacientes com hipertensão e doença cardiovascular, particularmente daqueles doentes hipertensos em risco de dano de um órgão-alvo.

Mutações em qualquer um dos genes codificando as enzimas 11-beta-HSD estão associadas com patologia humana. Por exemplo, 11 β HSD2 é expressada em tecidos sensíveis a aldosterona tais como o nefrónio distal, glândula salivar, e mucosa colónica onde a sua atividade desidrogenase do cortisol serve para proteger o MR intrinsecamente não-seletivo da ocupação ilícita de cortisol (Edwards et al. (1988) Lancet 2: 986-989). Indivíduos com mutações na 11 β HSD2 são deficientes nesta atividade inactivadora de cortisol e, como resultado, apresentam uma síndrome de aparente excesso de mineralocorticóides (também referido como "SAME") caracterizados por hipertensão, hipocalemia e retenção de sódio (Wilson et al. (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. 95: 10200-10205). Similarmente, mutações na 11 β HSD1, um regulador primário da biodisponibilidade de glucocorticoides em tecidos específicos, e no gene codificando uma enzima geradora de NADPH colocalizada, a hexose-6-fosfato desidrogenase (H6PD), pode resultar em deficiência na cortisona reductase (CRD), onde a ativação de cortisona a cortisol não ocorre, resultando num excesso de androgénios mediados por adrenocorticotrofinas. Os pacientes de CRD excretam virtualmente todos os glucocorticoides como metabolitos de cortisona (tetrahydrocortisona) com níveis baixos ou inexistentes de metabolitos de cortisol (tetrahydrocortisol). Quando administrados com cortisona oral, os pacientes de CRD exibem concentrações de cortisol no plasma anormalmente reduzidas. Estes indivíduos apresentam conjuntamente com um excesso de androgénios mediados pela ACTH (hirsutismo, irregularidade menstrual, hiperandrogenismo), um fenótipo semelhante à síndrome de ovários poliquísticos (PCOS) (Draper et al. (2003) Nat. Genet. 34: 434-439).

A importância do eixo HPA no controlo das migrações de glucocorticoides torna-se evidente a partir do facto da

disrupção de homeostasia no eixo HPA provocada pela excessiva ou deficiente secreção ou ação resultar na síndrome de Cushing ou doença de Addison, respectivamente (Miller e Chrousos (2001) *Endocrinology e Metabolism*, eds. Felig e Frohman (McGraw-Hill, New York), 4th Ed.: 387-524). Pacientes com síndrome de Cushing (uma doença rara caracterizada por excesso sistêmico de glucocorticoides originados por tumores adrenais ou pituitários) ou recebendo terapia de glucocorticoides desenvolvem obesidade visceral reversível. Interessantemente, o fenótipo de pacientes com síndrome de Cushing assemelha-se ao fenótipo de pacientes com síndrome metabólica de Reaven (também conhecido como síndrome X ou síndrome de resistência a insulina), os sintomas dos quais incluem obesidade visceral, intolerância à glucose, resistência à insulina, hipertensão, diabetes tipo 2, e hiperlipidemia (Reaven (1993) *Ann. Rev. Med.* 44: 121-131). Contudo, o papel dos glucocorticoides em formas prevalentes de obesidade humana tem permanecido obscuro por as concentrações circulatórias de glucocorticoides não serem elevadas na maioria dos pacientes com síndrome metabólica. De facto, a ação de glucocorticoides em tecidos alvo depende não apenas dos níveis circulatórios, mas também da concentração intracelular, ação local aumentada de glucocorticoides no tecido adiposo e muscular esquelético, tal como demonstrado na síndrome metabólica. Evidências têm sido acumuladas no sentido que a atividade da enzima 11β HSD1, que regenera glucocorticoides ativos a partir de formas inativas e desenvolve um papel central na regulação da concentração intracelular de glucocorticoides, é comumente elevada em depósitos de gordura corporal de indivíduos obesos. Isto sugere um papel para a reativação local de glucocorticoides na obesidade e na síndrome metabólica.

Dada a capacidade de 11 β HSD1 para regenerar cortisol a partir de cortisona inerte em circulação, uma atenção considerável tem sido dada a este papel na amplificação da função glucocorticoide. 11 β HSD1 é expressa em muitos tecidos-chave enriquecidos em GR, incluindo tecidos de considerável importância metabólica como o tecido hepático, adiposo, e muscular esquelético, e, como tal, tem sido reconhecido o seu auxílio na potenciação em tecidos específicos do antagonismo da função de insulina mediada por glucocorticoides. Considerando: a) a similitude fenotípica entre o excesso de glucocorticoides (síndrome de Cushing) e síndrome metabólica com normalidade de glucocorticoides em circulação no caso da última; assim como b) a capacidade de 11 β HSD1 para gerar cortisol ativo a partir de cortisona inativa em locais tecidulares específicos, tem sido sugerido que a obesidade central e as complicações metabólicas associadas na síndrome X resultam da atividade aumentada de 11 β HSD1 no tecido adiposo, resultando numa espécie de "doença de Cushing temporária" (Bujalska et al. (1997) *Lancet* 349: 1210-1213). De facto, tem sido demonstrado que a presença de 11 β HSD1 é aumentada em tecido adiposo de roedores e humanos obesos (Livingstone et al. (2000) *Endocrinology* 131: 560-563; Rask et al. (2001) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86: 1418-1421; Lindsay et al. (2003) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88: 2738-2744; Wake et al. (2003) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88: 3983-3988).

Um suporte adicional para esta noção proveio de estudos em modelos de ratinhos transgênicos. Sobreexpressão de 11 β HSD1 especificamente no tecido adiposo sob o controlo de um promotor aP2 em ratinhos produz um fenótipo notavelmente remanescente da síndrome metabólica humana (Masuzaki et al. (2001) *Science* 294: 2166-2170; Masuzaki et al. (2003) *J. Clinical Invest.* 112: 83-90). Importaneamente, este fenótipo ocorre sem um aumento na corticosterona total em

circulação, sendo antes conduzida por uma produção local de corticosterona nos depósitos de tecido adiposo. A atividade aumentada de 11 β HSD1 nesses ratinhos (2-3 vezes) é muito semelhante à observada para obesidade humana (Rask et al. (2001) J. Clin. Endocrinol. Metab. 86: 1418-1421). Isto sugere que a conversão local de glucocorticoides inertes em glucocorticoides ativos mediada pela 11 β HSD1 pode ter profundas influências na sensibilidade a insulina no corpo inteiro.

Baseados nestes dados, seria previsível que a perda de 11 β HSD1 conduziria a um aumento na sensibilidade a insulina e tolerância à glucose devido a uma deficiência nos níveis de glucocorticóides ativos em tecidos específicos. Este é, de facto, o caso mostrado em estudos com ratinhos deficientes em 11 β HSD1 produzidos por recombinação homóloga (Kotelevstev et al. (1997) Proc. Nat. Acad. Sci. 94: 14924-14929; Morton et al. (2001) J. Biol. Chem. 276: 41293-41300; Morton et al. (2004) Diabetes 53: 931-938). Estes ratinhos carecem totalmente da atividade da 11-ceto-reductase, confirmando que 11 β HSD1 é responsável pela única atividade capaz de gerar corticosterona ativa a partir de 11-dihidrocorticosterona inerte. Ratinhos deficientes em 11 β HSD1 são resistentes a hiperglicemia induzida por dieta e stress, exibindo indução atenuada de enzimas gluconeogénicas hepáticas (PEPCK, G6P), mostrando sensibilidade aumentada a insulina no tecido adiposo e possuindo um perfil lipídico melhorado (níveis reduzidos de triglicéridos e aumentados de HDL cardioprotector). Adicionalmente, estes animais apresentam resistência à obesidade induzida por dieta rica em gorduras. Tidos em conta conjuntamente, estes estudos em ratinhos transgénicos confirmam um papel da reativação local de glucocorticoides na controlo da sensibilidade a insulina a nível hepático e periférico, e sugerem que a inibição da atividade da

11 β HSD1 pode revelar-se benéfica no tratamento de um número de distúrbios relacionados com glucocorticoides, incluindo obesidade, resistência à insulina, hiperglicemia e hiperlipidemia.

Dados que suportam esta hipótese têm sido publicados. Recentemente, foi reportado que 11 β HSD1 desempenha um papel na patogénese da obesidade central e no surgimento de síndrome metabólica em humanos. Expressão aumentada do gene de 11 β HSD1 está associada com anormalidades metabólicas em mulheres obesas e suspeita-se que a expressão aumentada deste gene contribua para uma conversão local aumentada de cortisona em cortisol no tecido adiposo de indivíduos obesos (Engeli, et al., (2004) *Obes. Res.* 12: 9-17).

Uma nova classe de inibidores de 11 β HSD1, os arilsulfonamidotiazóis, foram demonstrados como sendo responsáveis pelo aumento da sensibilidade a insulina hepática e uma redução nos níveis de glucose no sangue em estirpes hiperglicémicas de ratinhos (Barf et al. (2002) *J. Med. Chem.* 45: 3813-3815; Alberts et al. *Endocrinology* (2003) 144: 4755-4762). Além do mais, foi recentemente reportado que inibidores seletivos de 11 β HSD1 podem melhorar hiperglicemia aguda em ratinhos geneticamente obesos e diabéticos. Assim, 11 β HSD1 é um promissor alvo farmacêutico para o tratamento de síndrome metabólica (Masuzaki, et al., (2003) *Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord.* 3: 255-62).

A. Obesidade e síndrome metabólica

Como descrito acima, múltiplas evidências sugerem que a inibição da atividade de 11 β HSD1 pode ser eficiente no combate à obesidade e/ou aspetos relacionados com a síndrome metabólica, incluindo intolerância à glucose, resistência à insulina, hiperglicemia, hipertensão, e/ou

hiperlipidemia. Os glucocorticoides são conhecidos antagonistas da ação da insulina, e reduções nos níveis locais de glucocorticoides por inibição da conversão de cortisona intracelular em cortisol deveria aumentar a sensibilidade a insulina a nível hepático e periférico e potencialmente reduzir a adiposidade visceral. Como descrito acima, ratinhos 11β HSD1 *knockout* são resistentes a hiperglicemia, exibindo indução atenuada de enzimas gluconeogénicas hepáticas-chave, mostrando sensibilidade notavelmente aumentada em tecido adiposo e possuindo um perfil lipídico melhorado. Adicionalmente, estes animais mostram resistência a obesidade induzida por dietas ricas em gorduras (Kotelevstev et al. (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. 94: 14924-14929; Morton et al. (2001) J. Biol. Chem. 276: 41293-41300; Morton et al. (2004) Diabetes 53: 931-938). Assim, prevê-se que a inibição de 11β HSD1 possa ter múltiplos efeitos benéficos no tecido hepático, adiposo, e ou muscular esquelético, particularmente relacionados com a mitigação de componente(s) da síndrome metabólica e/ou obesidade.

B. Função pancreática

Os glucocorticoides são conhecidos por inibirem a secreção de insulina induzida por glucose a partir de células-beta pancreáticas (Billaudel e Sutter (1979) Horm. Metab. Res. 11: 555-560). Tanto na síndrome de Cushing como em ratinhos *Zucker fa/fa*, a secreção de insulina estimulada por glucose é notoriamente reduzida (Ogawa et al. (1992) J. Clin. Invest. 90: 497-504). Foi reportado a existência de mRNA e atividade de 11β HSD1 em ilhéus de células pancreáticas de ratinhos *ob/ob* e a inibição desta atividade com carbenoxolona, um inibidor da 11β HSD1, aumenta a libertação de insulina induzida por glucose (Davani et al. (2000) J. Biol. Chem. 275: 34841-34844). Assim, prevê-se que a inibição de 11β HSD1 possa ter efeitos benéficos no

pâncreas, incluindo o aumento da libertação de insulina estimulado por glucose.

C. Cognição e demência

O défice cognitivo ligeiro é uma característica comum do envelhecimento que pode ultimamente estar relacionada com a progressão de demência. Tanto em animais como em humanos idosos, diferenças interindividuais genéricas na função cognitiva foram relacionadas com a variabilidade na exposição a longo-termo de glucocorticoides (Lupien et al. (1998) Nat. Neurosci. 1: 69-73). Adicionalmente, a desregulação do eixo HPA resultando na exposição crónica a um excesso de glucocorticoides em certas sub-regiões do cérebro tem sido proposta como contribuindo para o declínio na função cognitiva (McEwen e Sapolsky (1995) Curr. Opin. Neurobiol. 5: 205-216). A 11 β HSD1 é abundante no cérebro, e é expressa em múltiplas sub-regiões do mesmo incluindo o hipocampo, córtex frontal, e cerebelo (Seepp et al. (2004) Proc. Natl. Acad. Sci. Early Edition: 1-6). Tratamento de células primárias do hipocampo com o inibidor da 11 β HSD1, a carbenoxo-lona, previne as células de exacerbarem neurotoxicidade excitatória de aminoácidos mediada por glucocorticoides (Rajan et al. (1996) J. Neurosci. 16: 65-70). Adicionalmente, ratinhos deficientes em 11 β HSD1 são protegidos da disfunção do hipocampo associada a glucocorticoides que é característica do envelhecimento (Yau et al. (2001) Proc. Natl. Acad. Sci. 98: 4716-4721). Em dois estudos cruzados, não-relacionados entre si, controlados por placebos, a administração de carbenoxo-lona melhorou a fluência verbal e memória verbal (Seepp et al. (2004) Proc. Natl. Acad. Sci. Early Edition: 1-6). Assim, prevê-se que a inibição da 11 β HSD1 esteja associada à redução da exposição a glucocorticoides no cérebro e à proteção contra efeitos deletérios dos glucocorticoides na função neuronal, incluindo défice cognitivo, demência e/ou

depressão.

D. Pressão intraocular

Os glucocorticoides podem ser usados topicamente e sistemicamente para uma grande variedade de condições em oftalmologia clínica. Uma complicação particular com esses regimes de tratamento é o glaucoma induzido por corticosteroides. Esta patologia é caracterizada por um aumento significativo na pressão intraocular (IOP). Na sua forma mais avançada e não-tratada, IOP pode conduzir a perda parcial do campo de visão e eventualmente cegueira. IOP resulta da relação entre a produção de humor aquoso e drenagem. A produção do humor aquoso ocorre nas células epiteliais não-pigmentadas (NPE) e a sua drenagem ocorre através das células do trabéculo. A 11 β HSD1 foi localizada nas células NPE (Stokes et al. (2000) Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 41: 1629-1683; Rauz et al. (2001) Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 42: 2037-2042) e a sua função é presumivelmente relevante para a amplificação da atividade glucocorticoide nessas células. Esta noção foi confirmada pela observação que a concentração de cortisol na forma livre excede grandemente a concentração de cortisona no humor aquoso (rácio 14:1). O significância funcional de 11 β HSD1 no olho tem sido avaliada através do uso do inibidor carbenoxo-lona em voluntários saudáveis (Rauz et al. (2001) Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 42: 2037-2042). Após sete dias de tratamento com carbenoxo-lona, a IOP foi reduzida em 18%. Assim, prevê-se que inibição da 11 β HSD1 no olho seja capaz de reduzir as concentrações locais de glucocorticoides e IOP, produzindo efeitos benéficos no tratamento de glaucoma e outros distúrbios visuais.

E. Hipertensão

Substâncias hipertensivas derivadas de adipócitos tais como a leptina e a angiotensina têm sido propostas como estando

envolvidas na patogénese de hipertensão relacionada com obesidade (Matsuzawa et al. (1999) Ann. N.Y. Acad. Sci. 892: 146-154; Wajchenberg (2000) Endocr. Rev. 21: 697-738). A leptina, que é secretada em excesso em ratinhos aP2-11 β HSD1 transgénicos (Masuzaki et al. (2003) J. Clinical Invest. 112: 83-90), pode ativar várias vias do sistema nervoso simpático, incluindo aquelas que regulam a pressão sanguínea (Matsuzawa et al. (1999) Ann. N.Y. Acad. Sci. 892: 146-154). Adicionalmente, foi demonstrado que o sistema renina-angiotensina (RAS) é um importante determinante da pressão sanguínea (Walker et al. (1979) Hypertension 1: 287-291). A angiotensina, que é produzida no tecido hepático e adiposo, é um substrato-chave para a renina e determina a ativação do RAS. Os níveis de angiotensina no plasma são notoriamente elevados em ratinhos aP2-11 β HSD1 transgénicos, assim como os valores de angiotensina II e aldosterona (Masuzaki et al. (2003) J. Clinical Invest. 112: 83-90). Estas porções são presumivelmente responsáveis pela elevada pressão sanguínea em ratinhos aP2-11 β HSD1 transgénicos. O tratamento desses ratinhos com baixas dosagens de antagonistas para receptores de angiotensina II elimina esta hipertensão (Masuzaki et al. (2003) J. Clinical Invest. 112: 83-90). Estes dados ilustram a importância da reativação local de glucocorticoides no tecido hepático e adiposo, e sugerem que a hipertensão pode ser causada ou agravada pela atividade da 11 β HSD1. Assim, inibição da 11 β HSD1 e redução nos níveis de glucocorticoides no tecido adiposo e/ou hepático poderá presumivelmente ter efeitos benéficos na hipertensão e distúrbios cardiovasculares relacionados com hipertensão.

F. Doenças ósseas

Os glucocorticoides podem ter efeitos adversos nos tecidos esqueléticos. Exposição contínua a moderada de doses de

glucorticóides pode resultar em osteoporose (Cannalis (1996) J. Clin. Endocrinol. Metab. 81: 3441-3447) e risco aumentado de fraturas. Experiências *in vitro* confirmam os efeitos deletérios de glucocorticoides tanto em células absorptivas de tecido ósseo (também conhecidas como osteoclastos) e células formadoras de tecido ósseo (osteoblastos). Foi demonstrada a presença de 11 β HSD1 em culturas primárias de osteoblastos humanos assim como em células do tecido ósseo adulto, muito provavelmente uma mistura de osteoclastos e osteoblastos (Cooper et al. (2000) Bone 27: 375-381), e foi demonstrado que o inibidor da 11 β HSD1 carbenoxo-lona atenua os efeitos negativos dos glucocorticoides na formação de nódulos ósseos (Bellows et al. (1998) Bone 23: 119-125). Assim, prevê-se que a inibição de 11 β HSD1 diminua a concentração local de glucocorticoides em osteoblastos e osteoclastos, produzindo efeitos benéficos em diversas formas de doenças ósseas, incluindo osteoporose.

Pequenas moléculas inibidoras da 11 β HSD1 estão correntemente a ser desenvolvidas para o tratamento ou prevenção de doenças relacionadas com a 11 β HSD1 tais como as descritas acima. Por exemplo, certos inibidores baseados em amida são reportados em WO 2004/089470, WO 2004/089896, WO 2004/056745, e WO 2004/065351.

Antagonistas de 11 β HSD1 têm sido avaliados em ensaios clínicos humanos (Kurukulasuriya , et al., (2003) Curr. Med. Chem. 10: 123-53).

Em face dos dados experimentais indicando um papel da 11 β HSD1 em distúrbios relacionados com glucocorticoides, síndrome metabólica, hipertensão, obesidade, resistência a insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, diabetes tipo 2, excesso androgénico (hirsutismo, irregularidade menstrual,

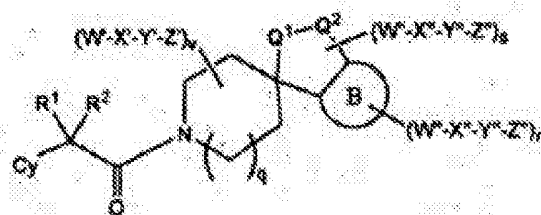
hiperandrogenismo) e síndrome de ovários poliquísticos (PCOS), agentes terapêuticos dirigidos ao aumento ou supressão dessas vias metabólicas, por modelação da transdução de sinal de glucocorticoides ao nível da 11 β HSD1 são desejáveis.

Adicionalmente, porque MR se liga a aldosterona (o seu ligando natural) e ao cortisol com iguais afinidades, compostos que são desenvolvidos para interagir com o local ativo de 11 β HSD1 (que se liga à cortisona/cortisol) pode também interagir com o MR e atuar como antagonistas. Porque o MR está implicado em falha cardíaca, hipertensão, e patologias relacionadas incluindo aterosclerose, arteriosclerose, doença arterial coronária, trombose, angina, doença vascular periférica, dano na parede vascular, e enfarte; antagonistas para MR são desejáveis e podem ser úteis no tratamento de patologias cardiovasculares, renais e inflamatórias complexas incluindo distúrbios do metabolismo lipídico incluindo dislipidemia ou hipertrigliceridemia, assim como aquelas associadas com diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, obesidade, síndrome metabólica, e resistência à insulina, e dano de órgãos-alvo relacionados com aldosterona.

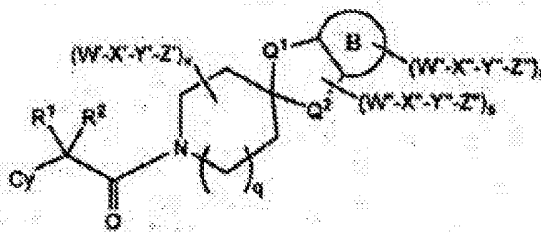
Como aqui evidenciado, existe uma contínua necessidade para novas e melhoradas drogas dirigidas a 11 β HSD1 e/ou MR. Os compostos, composições e métodos aqui descritos vão de encontro a estas e outras necessidades.

Sumário da Invenção

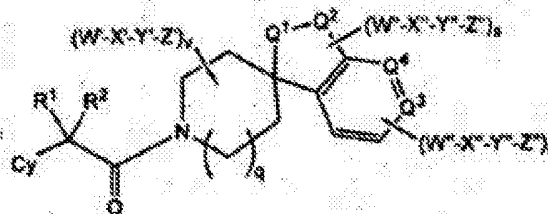
A presente invenção fornece, *inter alia*, compostos das Fórmulas Va, Vb, VI, VII e VIII:



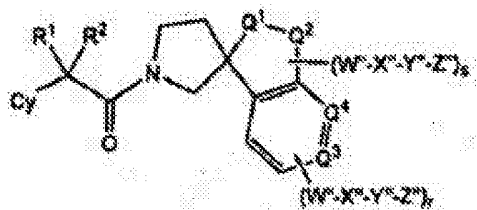
Va



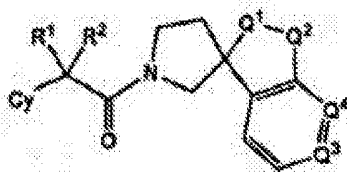
Vb



VI



VII



VIII

ou sais farmacêuticamente aceitáveis relacionados, onde os membros constituintes são aqui definidos.

A presente invenção fornece adicionalmente composições compreendendo compostos da invenção e um veículo

farmacêuticamente aceitável.

A presente invenção fornece adicionalmente compostos da invenção para usos na modelação de 11β HSD1 ou MR por exposição de 11β HSD1 e MR a um composto da invenção.

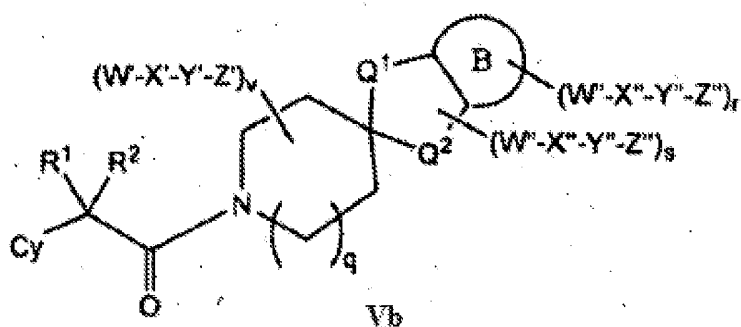
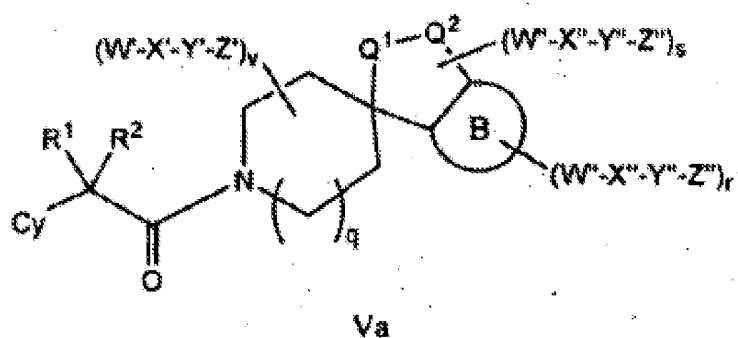
A presente invenção fornece adicionalmente métodos para o tratamento de doenças associadas com a atividade ou expressão de 11β HSD1 ou MR.

A presente invenção fornece adicionalmente uso dos compostos e composições aqui descritos para terapia.

A presente invenção fornece adicionalmente uso dos compostos e composições aqui descritos para a preparação de um medicamento para uso em terapia.

Descrição Detalhada

A presente invenção fornece, *inter alia*, compostos de Fórmula Va ou Vb:



Ou sais farmacêuticamente aceitáveis relacionados, onde:

Anel B é um grupo aril ou heteroaril de 5- ou 6-membros;

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

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

Cy é aril, heteroaril, cicloalquil ou heterocicloalquil, cada um opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4 ou 5 -W-X-Y-Z;

R^1 e R^2 conjuntamente com o átomo C ao qual estão ligados formam um grupo cicloalquil de 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-membros um grupo heterocicloalquil de 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-membros, cada um opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 R^5 ;

R^5 é halo, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, C_{1-4} haloalquil, aril, cicloalquil, heteroaril, heterocicloalquil, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, ou $S(O)_2NR^cR^d$;

W, W' e W" são cada um, independentemente, ausente, C_{1-6} alquilenil, C_{2-6} alquenilenil, C_{2-6} alquinilenil, O, S, NR^e , CO, CS, COO, $CONR^e$, $CONR^e$, SO, SO_2 , $SONR^e$, ou NR^eCONR^f , onde os referidos C_{1-6} alquilenil, C_{2-6} alquenilenil, C_{2-6} alquinilenil são cada um opcionalmente substituídos por 1, 2 ou 3 halo, OH, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} haloalcóxi, amino, C_{1-4} alquilamino ou C_{2-8} dialquilamino;

X, X' e X" são cada um, independentemente, ausente, C_{1-8} alquilenil, C_{2-8} alquenilenil, C_{2-8} alquinilenil, aril, cicloalquil, heteroaril, heterocicloalquil, arilalquil, cicloalquilalquil, heteroarilalquil, heterocicloalquilalquil, arilalquenil, cicloalquilalquenil, heteroarilalquenil, heterocicloalquilalquenil, arilalquinil, cicloalquilalquinil, heteroarilalquinil, heterocicloalquilalquinil, cada um dos quais opcionalmente

substituído por um ou mais halo, CN, NO₂, OH, C₁₋₄ alcóxi, C₁₋₄ haloalcóxi, amino, C₁₋₄ alquilamino ou C₂₋₈ dialquilamino;

Y, Y' e Y" são cada um, independentemente, ausente, C₁₋₆ alquilenil, C₂₋₆ alquenilenil, C₂₋₆ alquinilenil, O, S, NR^e, CO, CS, COO, CONR^e, OCONR^e, SO, SO₂, SONR^e, ou NR^eCONR^f, onde os referidos C₁₋₆ alquilenil, C₂₋₆ alquenilenil, C₂₋₆ alquinilenil são cada um opcionalmente substituídos por 1, 2 ou 3 halo, OH, C₁₋₄ alcóxi, C₁₋₄ haloalcóxi, amino, C₁₋₄ alquilamino ou C₂₋₈ dialquilamino;

Z, Z' e Z" são cada um, independentemente, H, halo, oxo, sulfido, CN, NO₂, OH, C₁₋₄ alcóxi, C₁₋₄ haloalcóxi, amino, C₁₋₄ alquilamino ou C₂₋₈ dialquilamino, C₁₋₆ alquil, C₂₋₆ alquenil, C₂₋₆ alquinil, aril, cicloalquil, heteroaril ou heterocicloalquil, onde os referidos C₁₋₆ alquil, C₂₋₆ alquenil, C₂₋₆ alquinil, aril, cicloalquil, heteroaril ou heterocicloalquil é opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 halo, C₁₋₆ alquil, C₂₋₆ alquenil, C₂₋₆ alquinil, C₁₋₄ haloalquil, aril, cicloalquil, heteroaril, heterocicloalquil, CN, NO₂, OR^a, sR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)R^cR^d, S(O)₂R^b, ou S(O)₂NR^cR^d;

onde dois -W-X-Y-Z ligados ao mesmo átomo formam opcionalmente um grupo cicloalquil ou heterocicloalquil de 3-30 membros opcionalmente substituído por 1,2 ou 3-W"-X"-Y"-Z";

onde -W-X-Y -Z é um elemento diferente de H;

onde -W"-X"-Y"-Z" é um elemento diferente de H;

R^a é H, C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ haloalquil, C₂₋₆ alquenil, (C₁₋₆ alcóxi)-C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alquinil, aril, cicloalquil, heteroaril ou heterocicloalquil;

R^b é H, C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ haloalquil, C₂₋₆ alquenil, C₂₋₆ alquinil, aril, cicloalquil, heteroaril, heterocicloalquil;

R^c e R^d são cada um, independentemente, H, C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ haloalquil, C₂₋₆ alquenil, C₂₋₆ alquinil, aril, cicloalquil,

arilalquil, ou cicloalquilalquil;

ou R^c e R^d conjuntamente com o átomo N ao qual estão ligados formam um grupo heterocicloalquil com 4-, 5-, 6- ou 7-membros;

R^e e R^f são cada um, independentemente, H, C_{1-6} alquil, C_{1-6} haloalquil, C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, aril; cicloalquil, arilalquil, ou cicloalquilalquil;

ou R^e e R^f conjuntamente com o átomo N ao qual estão ligados formam um grupo heterocicloalquil com 4-, 5-, 6- ou 7-membros;

q é 0 ou 1;

v é 0, 1 ou 2;

r é 0, 1 ou 2;

s é 0, 1 ou 2; e

a soma de r e s é 0, 1 ou 2;

Nalgumas formas de realização, Cy é aril ou heteroaril, cada um opcionalmente substituído por 1,2,3,4 ou 5 -W-X-Y-Z.

Nalgumas formas de realização, Cy é um aril opcionalmente substituído por 1,2,3,4 ou 5 -W-X-Y-Z.

Nalgumas formas de realização, Cy é um aril opcionalmente substituído por 1, 2, ou 3 halo, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} haloalquil, ou C_{1-4} haloalcóxi.

Nalgumas formas de realização, Cy é um fenil opcionalmente substituído por 1, 2, ou 3 halo, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} haloalquil, ou C_{1-4} haloalcóxi.

Nalgumas formas de realização, R^1 e R^2 conjuntamente com o átomo C ao qual estão ligados formam um grupo cicloalquil de 3-,4-,5-,6- ou 7-membros.

Nalgumas formas de realização, R^1 e R^2 conjuntamente com o átomo C ao qual estão ligados formam um grupo ciclopropil.

Nalgumas formas de realização, -W-X-Y-Z é halo, ciano, C_{1-8} cianoalquil, nitro, C_{1-8} alquil, C_{2-8} alquenil, C_{1-8} haloalquil, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} haloalquiltio, C_{1-8} alcóxi, C_{2-8} alquenilóxi, C_{1-4} haloalcóxi, OH, $(C_{1-4}$ alcóxi)- C_{1-4}

alquil, amino, C₁₋₄ alquilamino, C₂₋₈ dialquilamino, OC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, NR^cS(O)₂R^d, C(O)OR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aNR^cR^d, S(O)₂R^d, SR^d, C(O)NR^cR^d, C(S)NR^cR^d, arilóxi, heteroarilóxi, cicloalquilóxi, cicloalquenilóxi, heterocicloalquilóxi, arilalquilóxi, heteroarilalquilóxi, cicloalquilalquilóxi, heterocicloalquilalquilóxi, heteroarilóxialquil, arilóxialquil, aril, heteroaril, cicloalquil, heterocicloalquil, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, heteroarilaquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, cicloalquilalquil, ou heterocicloalquilalquil;

Onde cada um dos referidos C₁₋₈ alquil, C₂₋₈ alquenil, C₁₋₈ haloalquil, C₁₋₄ alquiltio, C₁₋₄ haloalquiltio, C₁₋₈ alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, arilalquilóxi, heteroarilalquilóxi, heteroarilóxialquil, arilóxi, heteroarilóxi, cicloalquilóxi, cicloalquenilóxi, heterocicloalquilóxi, arilalquilóxi, heteroarilalquilóxi, cicloalquilalquilóxi, heterocicloalquilalquilóxi, heteroarilóxialquil, arilóxialquil, ari, heteroaril, cicloalquil, heterocicloalquil, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, cicloalquilalquil, ou heterocicloalquilalquil é opcionalmente substituído por 1, 2, ou 3 halo, ciano, nitro, hidroxil-(C₁₋₆ alquil), aminoalquil, dialquilaminoalquil, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ haloalquil, C₁₋₄ cianoalquil, C₁₋₄ alcóxi, C₁₋₄ haloalcóxi, OH, OR^a, (C₁₋₄ alcóxi)-C₁₋₄ alquil, amino, C₁₋₄ alquilamino, C₂₋₉ dialquilamino, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, C(O)R^a, (cicloalquilalquil)-C(O)-, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, NR^cS(O)₂R^d, C(S)NR^cR^d, S(O)₂R^d, SR^d, (C₁₋₄ alquil)sulfonil, arilsulfonil, aril opcionalmente substituído por halo, heteroaril, cicloalquilalquil, cicloalquil, ou heterocicloalquil.

Nalgumas formas de realização, -W-X-Y-Z é halo, ciano, C₁₋₄ cianoalquil, nitro, C₁₋₈ alquil, C₂₋₈ alquenil, C₁₋₈ haloalquil, C₁₋₁₀ alcóxi, C₁₋₄ haloalcóxi, OH, C₁₋₈

alcóxialquil, amino, C₁₋₄ alquilamino, C₂₋₈ dialquilamino, OC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)R^a, NR^cC(O)OR^d, arilóxi, heteroarilóxi, arilalquilóxi, heteroarilalquilóxi, heteroarilóxialquil, arilóxialquil, aril, heteroaril, cicloalquil, heterocicloalquil, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, cicloalquilalquil, ou heterocicloalquilalquil;

Onde cada um dos referidos C₁₋₈ alquil, C₂₋₈ alquenil, C₁₋₈ haloalquil, C₁₋₈ alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, arilalquilóxi, heteroarilalquilóxi, heteroarilóxialquil, arilóxialquil, aril, heteroaril, cicloalquil, heterocicloalquil, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, cicloalquilalquil, ou heterocicloalquilalquil é opcionalmente substituído por 1, 2, ou 3 halo, ciano, nitro, hidroxil-(C₁₋₆ alquil), aminoalquil, dialquilaminoalquil, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ haloalquil, C₁₋₄ alcóxi, C₁₋₄ haloalcóxi, OH, C₁₋₈ alcóxialquil, amino, C₁₋₄ alquilamino, C₂₋₈ dialquilamino, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, NR^cC(O)R^d, NR^cS(O)₂R^d, (C₁₋₄ alquil)sulfonil, arilsulfonil, aril, heteroaril, cicloalquil, ou heterocicloalquil.

Nalgumas formas de realização, -W-X-Y-Z é halo, ciano, C₁₋₄ cianoalquil, nitro, C₁₋₄ nitroalquil, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ haloalquil, C₁₋₄ alcóxi, C₁₋₄ haloalcóxi, OH, (C₁₋₄ alcóxi)-C₁₋₄ alquil, amino, C₁₋₄ alquilamino, C₂₋₈ dialquilamino, aril, heteroaril, cicloalquil, heterocicloalquil, arilalquil, heteroarilalquil, cicloalquilalquil, ou heterocicloalquilalquil.

Nalgumas formas de realização, -W-X-Y-Z é halo, C₁₋₄ alquil, ou C₁₋₄ alcóxi.

Nalgumas formas de realização, -W'-X'-Y'-Z' é halo, OH, ciano, CHO, COOH, C(O)O-(C₁₋₄ alquil), C(O)-(C₁₋₄ alquil), SO₂-(C₁₋₄ alquil), C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ alcóxi ou -L-R⁷, onde o

referido C_{1-4} alquil ou C_{1-4} alcóxi é opcionalmente substituído por um ou mais halo, OH, COOH ou $C(O)O-(C_{1-4} \text{ alquil})$;

Nalgumas formas de realização, $-W'-X'-Y'-Z'$ é halo; C_{1-4} alquil; C_{1-4} haloalquil; OH; C_{1-4} alcóxi; C_{1-4} haloalcóxi; hidróxialquil; alcóxialquil; aril; heteroaril; aril substituído por halo, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcóxi, aril, heteroaril, ou arilóxi; ou heteroaril substituído por halo, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcóxi, aril, ou heteroaril.

Nalgumas formas de realização, $-W'-X'-Y'-Z'$ estão ligados ao mesmo átomo e opcionalmente formam um grupo cicloalquil ou heterocicloalquil de 3-20 membros opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 $-W''-X''-Y''-Z''$.

Nalgumas formas de realização, $-W''-X''-Y''-Z''$ é halo, ciano, C_{1-4} cianoalquil, nitro, C_{1-4} nitroalquil, C_{1-4} alquil, C_{1-4} haloalquil, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} haloalcóxi, OH, $(C_{1-4} \text{ alcóxi})-C_{1-4}$ alquil, amino, C_{1-4} alquilamino, C_{2-8} dialquilamino, aril, heteroaril, cicloalquil, heterocicloalquil, arilalquil, heteroarilalquil, cicloalquilalquil, ou heterocicloalquilalquil.

Nalgumas formas de realização:

$-W'-X'-Y'-Z'$ é halo, OH, ciano, CHO, COOH, $C(O)O-(C_{1-4} \text{ alquil})$, $C(O)-(C_{1-4} \text{ alquil})$, $SO_2(C_{1-4} \text{ alquil})$, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcóxi ou $-L-R^7$, onde cada um dos referidos C_{1-4} alquil ou C_{1-4} alcóxi é opcionalmente substituído por um ou mais halo, OH, COOH ou $C(O)O-(C_{1-4} \text{ alquil})$;

L é ausente, O, CH_2 , $NHSO_2$, $N[C(O)-(C_{1-4} \text{ alquil})]$; e

R^7 é aril ou heteroaril, cada um opcionalmente substituído por 1, 2, ou 3 halo, OH, ciano, CHO, COOH, $C(O)O-(C_{1-4} \text{ alquil})$, $C(O)-(C_{1-4} \text{ alquil})$, $SO_2(C_{1-4} \text{ alquil})$, $SO_2-NH(C_{1-4} \text{ alquil})$, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} haloalquil, C_{1-4}

hidróxialquil, aril, heteroaril ou arilóxi.

Nalgumas formas de realização, Q^1 e Q^2 são selecionados para formam um espaçador de 1-, 2-, ou 3-átomos. Em formas de realização adicionais; Q^1 e Q^2 quando ligados entre si formam um grupo espaçador possuindo uma ligação formadora de anel diferente de O-O ou O-S.

Nalgumas formas de realização, Q^1 é O, S, NH, CH_2 ou CO, onde cada um dos referidos NH e CH_2 é opcionalmente substituído por -W"-X"-Y"-Z".

Nalgumas formas de realização, Q^1 é O, NH, CH_2 ou CO, onde cada um dos referidos NH e CH_2 é opcionalmente substituído por -W"-X"-Y"-Z";

Nalgumas formas de realização, Q^2 é O, S, NH, CH_2 , CO, ou SO_2 , onde cada um dos referidos NH e CH_2 é opcionalmente substituído por -W"-X"-Y"-Z".

Nalgumas formas de realização, um dos Q^1 e Q^2 é O e o outro é CO ou CONH, onde o referido CONH é opcionalmente substituído por -W"-X"-Y"-Z"

Nalgumas formas de realização, um dos Q^1 e Q^2 é CO e o outro é O, NH, ou CH_2 , e onde cada um dos referidos NH e CH_2 é opcionalmente substituído por -W"-X"-Y"-Z".

Nalgumas formas de realização, um dos Q^1 e Q^2 is CH_2 e o outro é O, S, NH, ou CH_2 , e onde o referido NH e CH_2 é opcionalmente substituído por -W"-X"-Y"-Z".

Nalgumas formas de realização, um dos Q^1 e Q^2 é CO.

Nalgumas formas de realização, o composto possui Fórmula Va

onde um dos Q^1 e Q^2 é CO e o outro é O, NH, ou CH_2 , e onde cada um dos referidos NH e CH_2 é opcionalmente substituído por $-W''X''-Y''-Z''$.

Nalgumas formas de realização, o composto possui Formula Va onde um dos Q^1 e Q^2 é CH_2 e o outro é O, S, NH, ou CH_2 , e onde cada um dos referidos NH e CH_2 é opcionalmente substituído por $-W''-X''-Y''-Z''$.

Nalgumas formas de realização, o composto possui Fórmula Vb onde um dos Q^1 e Q^2 é CO.

Nalgumas formas de realização, o composto possui Fórmula Va.

Nalgumas formas de realização, o composto possui Fórmula Vb.

Nalgumas formas de realização, o anel B é fenil ou piridil.

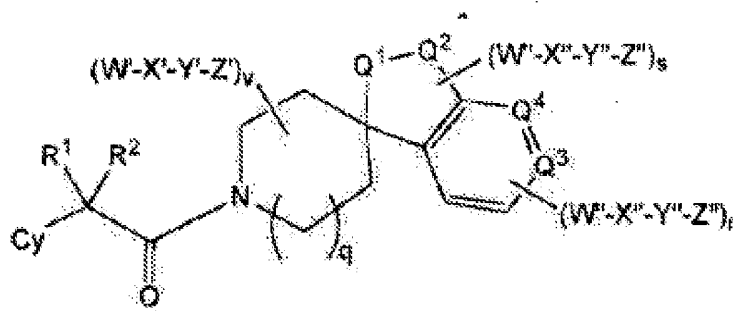
Nalgumas formas de realização, o anel B é fenil.

Nalgumas formas de realização, r é 0.

Nalgumas formas de realização, r é 0 ou 1.

Nalgumas formas de realização, s é 0 ou 1.

A presente invenção fornece adicionalmente compostos da Fórmula VI:



VI

e sais farmacêuticamente aceitáveis relacionados, onde as variáveis constituintes são aqui definidas acima, e Q^3 e Q^4 são cada um, independentemente, CH ou N.

Nalgumas formas de realização, Q^3 é CH opcionalmente substituído por $-W''-X''-Y''-Z''$.

Nalgumas formas de realização, Q^3 is N.

Nalgumas formas de realização, Q^4 é CH opcionalmente substituído por $-W''-X''-Y''-Z''$.

Nalgumas formas de realização, Q^4 é N.

Nalgumas formas de realização, Q^3 é CH e Q^4 é CH, cada um opcionalmente substituído por $-W''-X''-Y''-Z''$.

Nalgumas formas de realização, Q^3 é CH e Q^4 é N, onde o referido Q^3 é opcionalmente substituído por $W''-X''-Y''-Z''$.

Nalgumas formas de realização, Q^3 é N e Q^4 é CH opcionalmente substituído por $-W''-X''-Y''-Z''$.

Nalgumas formas de realização, Q^1 é O, NH, CH_2 ou CO, onde cada um dos referidos NH e CH_2 é opcionalmente substituído por $-W''-X''-Y''-Z''$.

Nalgumas formas de realização, Q^2 é O, S, NH, CH_2 , CO, ou SO_2 , onde cada um dos referidos NH e CH_2 é opcionalmente

substituído por $-W''-X''-Y''-Z''$.

Nalgumas formas de realização, um dos Q^1 e Q^2 é CO e o outro é O, NH, ou CH_2 , onde cada um dos referidos NH e CH_2 é opcionalmente substituído por $-W''-X''-Y''-Z''$.

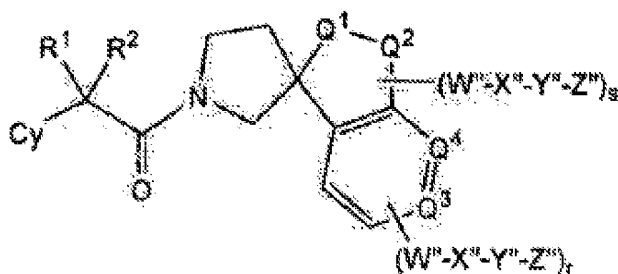
Nalgumas formas de realização, um dos Q^1 e Q^2 é CH_2 e o outro é O, S, NH, ou CH_2 , onde cada um dos referidos NH e CH_2 é opcionalmente substituído por $-W''-X''-Y''-Z''$.

Nalgumas formas de realização, um dos Q^1 e Q^2 é O e o outro é CO ou CONH, onde o referido CONH é opcionalmente substituído por $-W''-X''-Y''-Z''$.

Nalgumas formas de realização, r é 0 ou 1.

Nalgumas formas de realização, s é 0 ou 1.

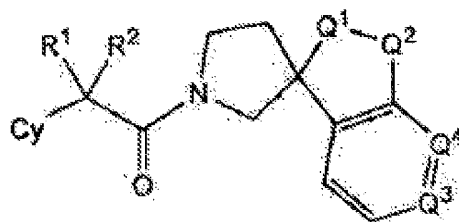
A presente invenção fornece adicionalmente compostos da Fórmula VII:



VII;

e sais farmacêuticamente aceitáveis relacionados, onde as variáveis constituintes são como aqui definidas acima.

A presente invenção fornece adicionalmente compostos da Fórmula VIII:



VIII;

e sais farmacêuticamente aceitáveis relacionados, onde as variáveis constituintes são como aqui definidas acima.

Nalgumas formas de realização, Q^1 é O, NH, CH_2 ou CO, onde cada um dos referidos NH e CH_2 é opcionalmente substituído por -W"-X"-Y"-Z". Nalgumas formas de realização, Q^2 é O, S, NH, CH_2 , CO, ou SO_2 , onde cada um dos referidos NH e CH_2 é opcionalmente substituído por -W"-X"-Y"-Z".

Nalgumas formas de realização, um dos Q^1 e Q^2 é CO e o outro é O, NH, ou CH_2 , onde cada um dos referidos NH e CH_2 é opcionalmente substituído por -W"-X"-Y"-Z".

Nalgumas formas de realização, um dos Q^1 e Q^2 é CH_2 e o outro é O, S, NH, ou CH_2 , onde cada um dos referidos NH e CH_2 é opcionalmente substituído por -W"-X"-Y"-Z".

Nalgumas formas de realização, um dos Q^1 e Q^2 é O e o outro é CO ou CONH, onde o referido CONH é opcionalmente substituído por -W"-X"-Y"-Z".

Nalgumas formas de realização, Q^3 é CH opcionalmente substituído por -W"-X"-Y"-Z".

Nalgumas formas de realização, Q^3 é N.

Nalgumas formas de realização, Q^4 é CH opcionalmente substituído por -W"-X"-Y"-Z".

Nalgumas formas de realização, Q^4 é N.

Nalgumas formas de realização, r é 0 ou 1.

Nalgumas formas de realização, s é 0 ou 1.

Em vários locais da presente descrição, substituintes de compostos da invenção são revelados em grupos ou em gamas. É especificamente pretendido que a invenção toda e qualquer subcombinação individual de membros de tais grupos e gamas. Por exemplo, o termo " C_{1-6} alquil" é especificamente utilizado para divulgar individualmente metil, etil, C_3 alquil, C_4 alquil, C_5 alquil e C_6 alquil.

Para compostos da invenção nos quais uma variável apareça mais do que uma vez, cada variável pode ser uma fração diferente selecionada do grupo *Markush* definindo a variável. Por exemplo, onde a estrutura é descrita como possuindo dois grupos R que estão simultaneamente presentes no mesmo composto; os dois grupos R podem representar diferentes frações selecionadas do grupo *Markush* definido para R. Num outro exemplo, Quando um substituinte opcionalmente múltiplo é designado na forma:



Então será entendido que o substituinte R pode ocorrer um número s de vezes no anel, e R, pode ser uma diferente fração em cada ocorrência. Adicionalmente, no exemplo acima referido, deverá a variável Q ser definida para incluir hidrogénios, tal como Quando Q é referido como sendo CH_2 , NH, etc., qualquer substituinte variável como R no referido exemplo, pode substituir um hidrogénio da variável Q assim como um hidrogénio em qualquer outra componente não-

variável do anel.

Pretende-se adicionalmente que os compostos da invenção sejam estáveis. Como aqui usado, "estável" refere-se a um composto que é suficientemente robusto para sobreviver isolado até a um grau útil de purificação numa mistura de reação, e preferencialmente capaz de Formulação num agente terapêutico eficaz.

É adicionalmente apreciado que certas características da invenção, que são, por clareza, descritas no contexto de formas de realização isoladas, possam também ser fornecidas em combinação com uma forma de realização única. Inversamente, várias características da invenção que são, por brevidade, descritas no contexto de uma forma de realização única, podem também ser fornecidas separadamente numa qualquer outra subcombinação adequada.

Como aqui usado, o termo "alquil" pretende referir um grupo hidrocarbonado saturado que é linear ou ramificado. Exemplos de grupos alquílicos incluem metil (Me), etil (Et), propil (p.e., n-propil e isopropil), butil (p.e., n-butil, isobutil, t-butil), pentil (p.e., n-pentil, isopentil, neopentil), e semelhantes. Um grupo alquílico pode conter de 1 a cerca de 20, de 2 a cerca de 20, de 1 a cerca de 10, de 1 a cerca de 8, de 1 a cerca de 6, de 1 a cerca de 4, de 1 a cerca de 3 átomos de carbono. O grupo "alquenil" refere-se a um grupo de ligação alquílico divalente.

Como aqui usado, "alquenil" refere-se a um grupo alquílico possuindo uma ou mais ligações duplas carbono-carbono. Exemplos de grupos alquenílicos incluem etenil, propenil, e semelhantes. O termo "alquenilenil" refere-se a um grupo de ligação alquenílico divalente. Um exemplo de um C₁

alquenilenil é $-\text{CH}=\text{}$.

Como aqui usado, "alquinil" refere-se a um grupo alquílico possuindo uma ou mais ligações triplas carbono-carbono-carbono. Exemplos de grupos alquinílicos incluem etinil, propinil, e semelhantes. O termo "alquinilenil" refere-se a um grupo de ligação alquinílico trivalente.

Como aqui usado, "haloalquilo" refere-se a um grupo alquílico possuindo um ou mais substituintes halogénios. Exemplos de grupos haloalquílicos incluem CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CCl_3 , CHCl_2 , C_2Cl_5 , e semelhantes.

Como aqui usado, "aril" refere-se a hidrocarbonetos aromáticos monocíclicos ou policíclicos (p.e., possuindo 2, 3 ou 4 anéis fundidos) tais como, por exemplo, fenil, naftil, antracenil, fenantrenil, indanil, indenil, e semelhantes. Nalgumas formas de realização, os grupos aril possuem de 6 a 20 átomos de carbono.

Como aqui usado, "cicloalquil" refere-se a hidrocarbonetos cíclicos não-aromáticos incluindo grupos alquil, alquenil e alquinil cíclicos. Grupos cicloalquílicos podem incluir sistemas em anel monocíclicos ou policíclicos (p.e., possuindo 2, 3 ou 4 anéis fundidos) assim como sistemas espirocíclicos como 2-anel, 3-anel, 4-anel (p.e., possuindo 8 a 20 átomos constituintes do anel). Exemplos de grupos cicloalquílicos incluem ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, ciclopentenil, ciclohexenil, ciclohexadienil, cicloheptatrienil, norbornil, norpinil, norcarnil, adamantil, e semelhantes. Também incluídos na definição de cicloalquil estão frações possuindo um ou mais anéis aromáticos fundidos (i.e., possuindo uma ligação em conjunto entre si) ao anel cicloalquílico, como por exemplo, derivados benzo, piridino

ou tieno de pentano, penteno, hexano, e semelhantes. Os átomos de carbono do grupo cicloalquílico podem ser opcionalmente oxidados, p.e., possuírem um grupo oxo ou sulfido que se transforme em CO ou CS.

Como aqui usado, grupos "heteroaril" referem-se a compostos aromáticos heterocíclicos possuindo pelo menos um heteroátomo como membro do anel tal como enxofre, oxigênio, ou azoto. Grupos heteroaril incluem sistemas monocíclicos ou policíclicos (p.e., possuindo 2, 3 ou 4 anéis fundidos). Exemplos de grupos heteroaril incluem sem limitação, piridil, N-oxopiridil, pirimidinil, pirazinil, piridazinil, triazinil, furil, quinolil, isoquinolil, tienil, imidazolil, tiazolil, indolil, pirril, oxazolil, benzofuril, benzotienil, benzotiazolil, isoxazolil, pirazolil, triazolil, tetrazolil, indazolil, 1,2,4-tiadiazolil, isotiazolil, benzotienil, purinil, carbazolil, benzimidazolil, indolinil, e semelhantes. Nalgumas formas de realização, o grupo heteroaril contém de 1 a cerca de 20 átomos de carbono, e em formas de realização adicionais contém de 3 a cerca de 20 átomos de carbono. Nalgumas formas de realização, o grupo heteroaril contém de 3 a cerca de 14, de 3 a cerca de 7, ou de 5 a 6 átomos constituintes do anel. Nalgumas formas de realização, o grupo heteroaril possui de 1 a cerca de 4, de 1 a cerca de 3, ou 1 a 2 heteroátomos.

Como aqui usado, "heterocicloalquil" refere-se a compostos heterocíclicos não-aromáticos incluindo grupos alquil, alquenil, e alquinil cíclicos onde um ou mais átomos de carbono constituintes do anel são substituídos por um heteroátomos tal como O, N ou S. Também incluídos na definição de heterocicloalquil estão frações que possuem um ou mais anéis aromáticos fundidos (p.e., possuindo uma ligação em conjunto entre si) ao anel heterocíclico não-

aromático, como por exemplo, derivados ftalimil, naftalimidil, e benzeno de compostos heterocíclicos como os grupos indoleno e isoindoleno. Grupos heterocicloalquílicos podem ser monocíclicos ou policíclicos (p.e., possuindo 2, 3, 4 ou mais anéis fundidos ou possuindo um sistema espirocíclico de 2-anel, 3-anel, 4-anel (p.e., possuindo de 8 a 20 átomos constituintes do anel)). Heteroátomos ou átomos de carbono do grupo heterocicloalquílico podem ser opcionalmente oxidados, p.e., contendo um ou dois grupos grupos oxo ou sulfido para formar SO, SO₂, CO, NO, etc. Nalgumas formas de realização, o grupo heterocicloalquil contém de 1 a cerca de 20 átomos de carbono, e em formas de realização adicionais de 3 a cerca de 20 átomos de carbono. Nalgumas formas de realização,, o grupo heterocicloalquil contém 3 a cerca de 14, 3 a cerca de 7, ou 5 a 6 átomos constituintes do anel. Nalgumas formas de realização, o grupo heterocicloalquil contém 1 a cerca de 4, 1 a cerca de 3, ou 1 a 2 heteroátomos. Nalgumas formas de realização,, o grupo heterocicloalquil contém 0 a 3 ligações duplas. Nalgumas formas de realização, o grupo heterocicloalquil possui 0 a 2 ligações triplas. Exemplos de grupos "heterocicloalquil" incluem morfolino, tiomorfolino, piperazinil, tetrahidrofuranil, tetrahidrotienil, 2,3-dihidrobenzofuril, 1,3-benzodioxo-1o, benzo-1,4-dioxano, piperidinil, pirrolidinil, isoxazolidinil, isotiazolidinil, pirazolidinil, oxazolidinil, tiazolidinil, imidazolidinil, assim como radicais de 3H-isobenzofuran-1-ona, 1,3-dihidro-isobenzofurano, 1,1-dióxido de 2,3-dihidro-benzo[d]isotiazolo, e semelhantes.

Como aqui usado, "halo" ou "halogénio" inclui flúor, cloro, bromo e iodo. Como aqui usado, "alcóxi" refere-se a um grupo -O-alquil. Exemplos de grupos alcóxi incluem metóxi, etóxi, propóxi (p.e., n-propóxi e isopropóxi), t-butóxi, e semelhantes.

Como aqui usado, "haloalcóxi" refere-se a um grupo -O-haloalquil. Um exemplo de um grupo haloalcóxi é OCF_3 .

Como aqui usado, "arilalquil" refere-se a um alquil substituído por aril e "cicloalquilalquil" refere-se a um alquil substituído por cicloalquil. Um exemplo de um grupo arilalquil é benzil.

Como aqui usado, "amino" refere-se a NH_2 .

Como aqui usado, "alquillamino" refere-se a um grupo amino substituído por um grupo alquil.

Como aqui usado, "dialquilamino" refere-se a um grupo amino substituído por dois grupos alquil.

Os compostos aqui descritos podem ser assimétricos (p.e., possuindo um ou mais estéreocentros). Todos os estéreoisómeros, tais como enantiómeros e diastereoisómeros incluem-se no âmbito da patente, a não ser referido em contrário. Compostos da presente invenção que contêm átomos de carbono substituídos assimetricamente podem ser isolados nas suas formas opticamente ativas ou racémicas. Métodos sobre como preparar formas opticamente ativas a partir de materiais iniciais opticamente ativos são conhecidos do estado da técnica, tanto por resolução de misturas racémicas ou por síntese estéreoselectiva. Muitos isómeros geométricos das olefinas, ligações duplas $\text{C}=\text{N}$, e semelhantes podem também estar presentes nos compostos aqui descritos, e todos esses isómeros estáveis estão contemplados na presente invenção. Isómeros geométricos *cis* e *trans* dos compostos da presente invenção são descritos e podem ser isolados como uma mistura de isómeros ou nas suas formas isoméricas separadas.

A resolução de misturas racémicas de compostos pode ser

executada por qualquer um dos numerosos métodos conhecidos do estado da técnica. Um método exemplificativo inclui a recristalização fracionada usando um "ácido quiral resolvente" que é um ácido orgânico formador de sal, opticamente ativo. Agentes resolventes adequados para métodos de recristalização fracionada são, por exemplo, ácidos opticamente ativos, tais como as formas D e L de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico ou os vários ácidos canforsulfônicos opticamente ativos tais como o ácido β -canforsulfônico. Outros agentes resolventes adequados para métodos de recristalização fracionada incluem formas estereoisomericamente puras de α -metilbenzilamina (p.e., formas S e R, ou formas diastereoisomericamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, ciclohexiletilamina, 1,2-diaminociclohexano, e semelhantes.

Resolução de misturas racêmicas pode também ser executada por diluição numa coluna contendo um agente resolvente opticamente ativo (p.e., dinitrobenzoilfenilglicina). A composição adequada dos solventes de eluição pode ser determinada por aqueles conhecedores do estado da técnica.

Compostos da invenção também incluem formas tautoméricas, tais como tautômeros ceto-enol.

Compostos da invenção também incluem todos os isótopos de átomos ocorrendo nos compostos intermediários e finais. Isótopos incluem aqueles átomos possuindo o mesmo número atômico mas diferentes números de massa. Por exemplo, isótopos do hidrogénio incluem o trítio e o deutério.

A frase "farmacêuticamente aceitável" é aqui empregada para

referir-se a compostos, materiais, composições e/ou formas de dosagem que são, no âmbito de correto julgamento médico, adequadas para uso em contacto com tecidos de humanos e animais sem excessiva toxicidade, irritação, resposta alérgica, ou outro problema ou complicação, compatível com um rácio razoável de benefício/risco.

A presente invenção também inclui sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos aqui descritos. Como aqui usados, "sais farmacêuticamente aceitáveis" referem-se a derivados dos compostos descritos onde o composto *parente* é modificado por conversão de uma forma ácida ou alcalina existente numa forma de sal. Exemplos de sais farmacêuticamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a, sais de ácidos orgânicos ou minerais de resíduos alcalinos como aminas, alcális, ou sais orgânicos de resíduos acídicos tais como ácidos carboxílicos; e semelhantes. Os sais farmacêuticamente aceitáveis da presente invenção incluem os sais não-tóxicos convencionais ou os sais de aminas quaternárias do composto *parente* formado, por exemplo, a partir de ácidos orgânicos ou inorgânicos não-tóxicos. Os sais farmacêuticamente aceitáveis da presente invenção podem ser sintetizados a partir do composto *parente* que contém uma fração acídica ou alcalina por métodos químicos convencionais. Geralmente, tais sais podem ser preparados por reação de formas ácidas ou alcalinas livres desses compostos com uma quantidade estequiométrica da base ou ácido apropriados em água ou num solvente orgânico, ou uma mistura dos dois; geralmente, meios não-aquosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, ou acetonitrilo são preferidos. Listas de sais adequados são encontrados em *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 e *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2

(1977).

Síntese

Os novos compostos da presente invenção podem ser preparados numa variedade de formas para aqueles habilitados no estado da técnica da síntese orgânica. Os compostos da presente invenção podem ser sintetizados usando métodos que serão descritos abaixo, conjuntamente com os métodos sintéticos conhecidos do estado da técnica da síntese de química orgânica ou variações relacionadas como as tidas em conta por aqueles habilitados no estado da técnica.

Os compostos desta invenção podem ser preparados a partir de materiais iniciais prontamente disponíveis usando os seguintes métodos e procedimentos gerais. Será tido em conta que onde condições de processos típicas ou preferidas (i.e., temperaturas de reação, tempos, rácios molares de reagentes, solventes, pressões, etc.) são dadas, outras condições de processos podem ser usadas a não ser que referido em contrário. Condições de reação ótimas podem variar com os reagentes ou solventes particulares usados, mas tais condições podem ser determinadas por qualquer um habilitado no estado da técnica por procedimentos de optimização rotineiros.

Os processos aqui descritos podem ser monitorizados de acordo com qualquer método adequado conhecido do estado da técnica. Por exemplo, a formação de produto pode ser monitorizada por meios espectrocópicos, tais como espectroscopia de ressonância magnética nuclear (p.e., ^1H ou ^{13}C), espectroscopia de infravermelhos, espectrofotometria, (p.e., UV-visível), ou espectroscopia de massa, ou por cromatografia tal como cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) ou cromatografia em

camada fina (TLC).

Preparação dos compostos pode envolver a proteção e desproteção de vários grupos químicos. A necessidade para proteção e desproteção, e a seleção de grupos protetores adequados pode ser prontamente determinada por qualquer um habilitado no estado da técnica. A química dos grupos protetores pode ser encontrada, por exemplo, em Grandene, et al., *Protective Groups em Organic Synthesis*, 2d. Ed., Wiley & Sons, 1991.

As reações dos processos aqui descritos podem ser executadas com solventes adequados que podem ser prontamente selecionados por pessoas qualificadas no estado da técnica da síntese orgânica. Solventes adequados podem ser substancialmente não-reativos com os materiais iniciais (reagentes), os intermediários, ou os produtos às temperaturas em que as reações são executadas, i.e., temperaturas que poderão ir desde as temperaturas de solidificação dos solventes às temperaturas de ebulição dos solventes. Uma dada reação pode ser executada num solvente ou numa mistura de mais do que um solvente. Dependendo do passo particular da reação, solventes adequados para um passo particular da reação podem ser selecionados.

Os compostos aqui descritos podem ser assimétricos (p.e., possuindo um ou mais estéreocentros). Todos os estéreoisómeros, tais como enantiómeros ou diastereoisómeros, incluem-se no âmbito da patente, a não ser referido em contrário. Compostos da presente invenção que contêm átomos de carbono substituídos assimetricamente podem ser isolados nas suas formas opticamente ativas ou racémicas. Métodos sobre como preparar formas opticamente ativas a partir de materiais iniciais opticamente ativos são conhecidos do estado da técnica, tanto por resolução de

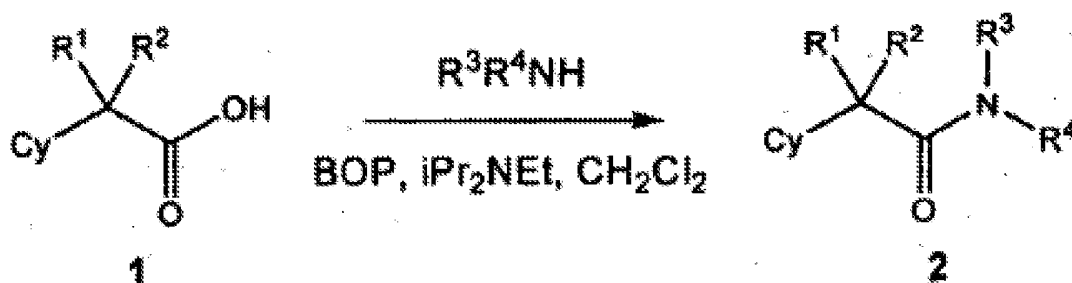
misturas racêmicas ou por síntese estéreselectiva.

A resolução de misturas racêmicas de compostos pode ser executada por qualquer um dos numerosos métodos conhecidos do estado da técnica. Um método exemplificativo inclui a recristalização fracionada usando um "ácido quiral resolvente" que é um ácido orgânico formador de sal, opticamente ativo. Agentes resolventes adequados para métodos de recristalização fracionada são, por exemplo, ácidos opticamente ativos, tais como as formas D e L de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico ou os vários ácidos canforsulfônicos opticamente ativos. Resolução de misturas racêmicas pode também ser executada por diluição numa coluna contendo um agente resolvente opticamente ativo (p.e., dinitrobenzoilfenilglicina). A composição adequada dos solventes de eluição pode ser determinada por aqueles conhecedores do estado da técnica.

Os compostos da invenção podem ser preparados, por exemplo, usando vias de reação e técnicas como as descritas abaixo.

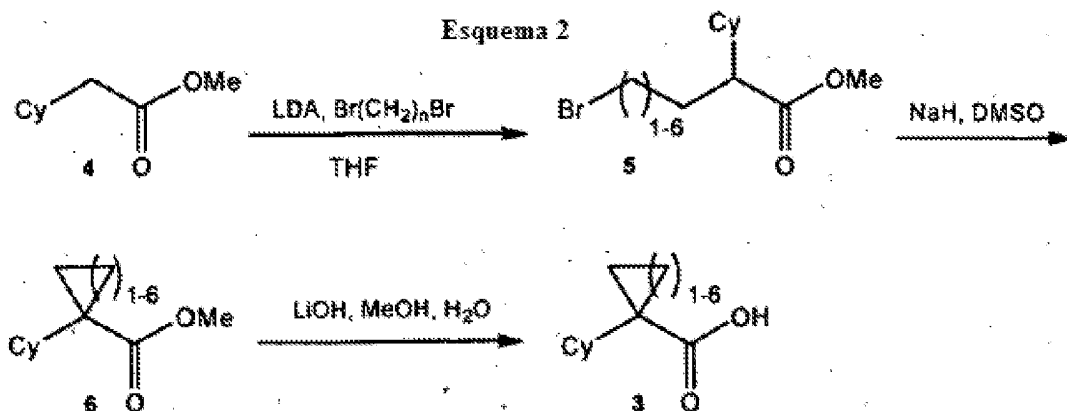
Uma série de cicloalquilcarboxamidas da fórmula **2** podem ser preparadas pelo método representado no Esquema 2. Os ácidos carboxílicos **1** podem ser ligados a uma amina usando reagentes de ligação como BOP para fornecer o produto desejado **2**.

Esquema 1



Uma série de ácidos cicloalquilcarboxílicos de fórmula 3 podem ser preparados pelo método representado no Esquema 2. A mono-alquilação de um metil alfa-substituído 4 com um alquilenodihalido tal como brometo de etileno, 1,3-dibromopropano, e 1,4-dibromobutano fornece um produto mono-alquilado 5, seguido por tratamento com 1) hidrido de sódio em DMSO ou DMF ou 2) LDA em THF fornece os ésteres de ácidos cicloalquilcarboxílicos 6. A hidrólise de 6 origina o correspondente ácido 3.

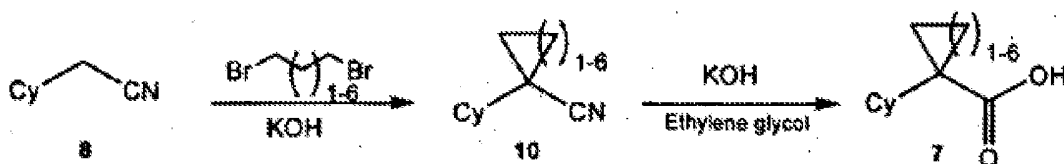
Esquema 2



Alternativamente, uma série de ácidoscicloalquilcarboxílicos de fórmula 7 podem ser preparados a partir do nitrilo correspondente como exemplificado no Esquema 3. Acetonitrilo alfa-substituído 8 pode ser tratado com hidróxido de potássio e alquilenodihalidos tais como 1,3-dibromopropano para fornecerem cicloalquilcarbonitrilos 10, que é então seguido

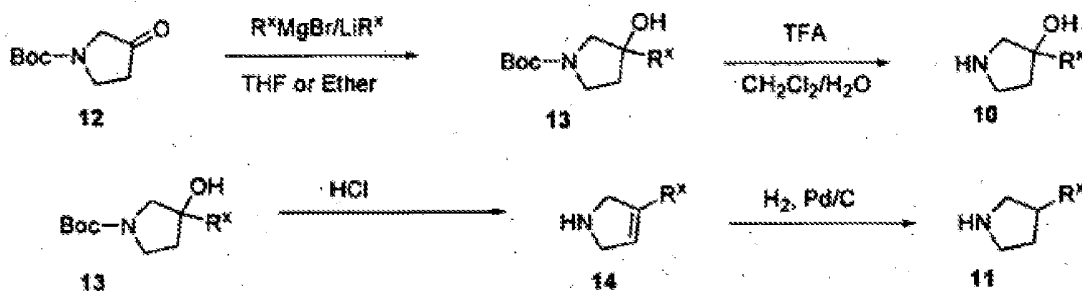
por hidrólise para originar o desejado ácido cicloalquilcarboxílico **7**.

Esquema 3



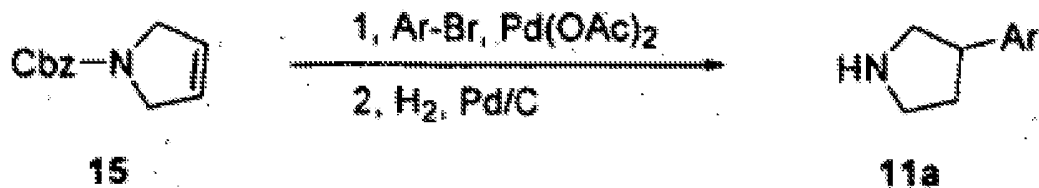
Uma série de pirrolidinas 3-substituídas **10** e **11** podem ser preparadas pelo método representado no Esquema 4 (R^x pode ser, por exemplo, alquil ou cicloalquil). O composto **12** pode ser tratado com organolítio ou reagente de Grignard para fornecer o álcool **13**. O grupo protetor Boc de **13** pode ser removido por tratamento com TFA originando a pirrolidina 3-substituída **10**. Alternativamente, **13** pode ser tratada com HCl para fornecer o alquilenol **14**, seguido de desidrogenação para dar origem à pirrolidina 3-substituída **11**.

Esquema 4



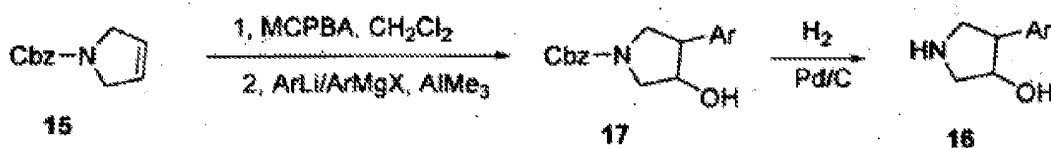
Uma série de pirrolidinas 3-substituídas **11a** podem ser preparadas pelo método representado no Esquema 5 (Ar pode ser, por exemplo, aril ou heteroaril). A reação de ligação Heck catalizada por paládio do alqueno **15** com arilbrometos ou heteroarilbrometos, seguida de hidrogenação fornece diretamente a pirrolidina 3-substituída **11a** (Ho, C. et al *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 4113).

Esquema 5

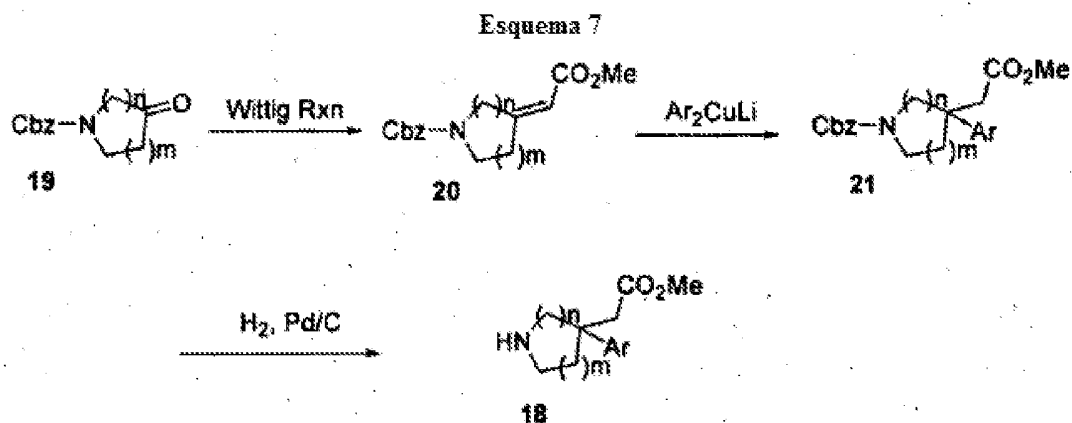


Uma série de pirrolidinas 3-hidróxil 4-substituídas **16** podem ser preparadas pelo método representado no Esquema 6 (Ar pode ser, por exemplo, aril ou heteroaril; X pode ser halo). O alqueno **15** pode ser reagido com MCPBA para fornecer o epóxido **17**, seguido de tratamento com organolítio e ácido de Lewis, tal como $\text{Al}(\text{Me})_3$, para originar a pirrolidina 3-hidróxil 3-substituída **16**.

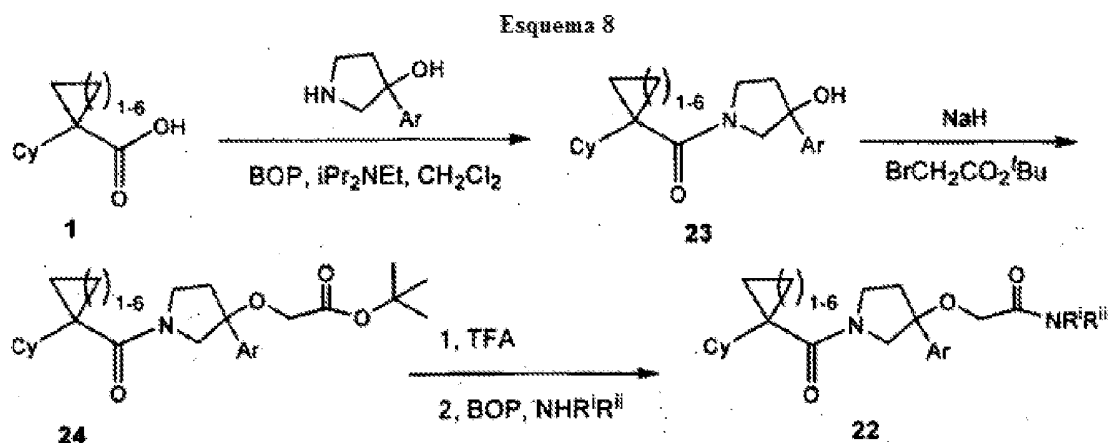
Esquema 6



Uma série de pirrolidinas ou piperidinas di-substituídas **18** são preparadas pelo método representado no Esquema 7 (Ar é, por exemplo, aril ou heteroaril; n é 1 ou 2 e m é 1 ou 2). A cetona **19** pode ser tratada com um reagent de Wittig para fornecer o compost vinil **20**, seguido por reação com Ar_2CuLi para fornecer o produto de adição **21**. O grupo protector Cbz de **21** pode ser removido por hidrogenação para fornecer a pirrolidina ou piperidina disubstituída desejada **18**.

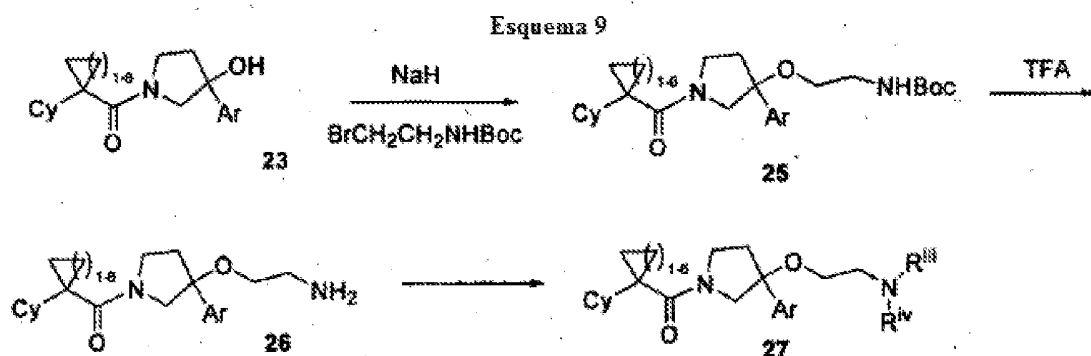


Uma série de compostos **22** podem ser preparados pelo método representado no Esquema 8 (Ar é, por exemplo, aril ou heteroaril; e $\text{NR}^{\text{I}}\text{R}^{\text{II}}$ é, por exemplo, amina, alquilamina, dialquilamina e derivados relacionados). O ácido carboxílico **1** pode ser ligado a um álcool amina usando BOP ou reagentes de formação de ligações amida para fornecer o produto ligado **23**. O grupo hidroxil do produto ligado **23** pode ser alquilado com 2-bromoacetato para originar o composto **24** e o grupo *tert*-butil de **24** pode ser removido por tratamento com TFA, seguido de uma reação de ligação *standard* com uma variedade de aminas para originar compostos **22**.

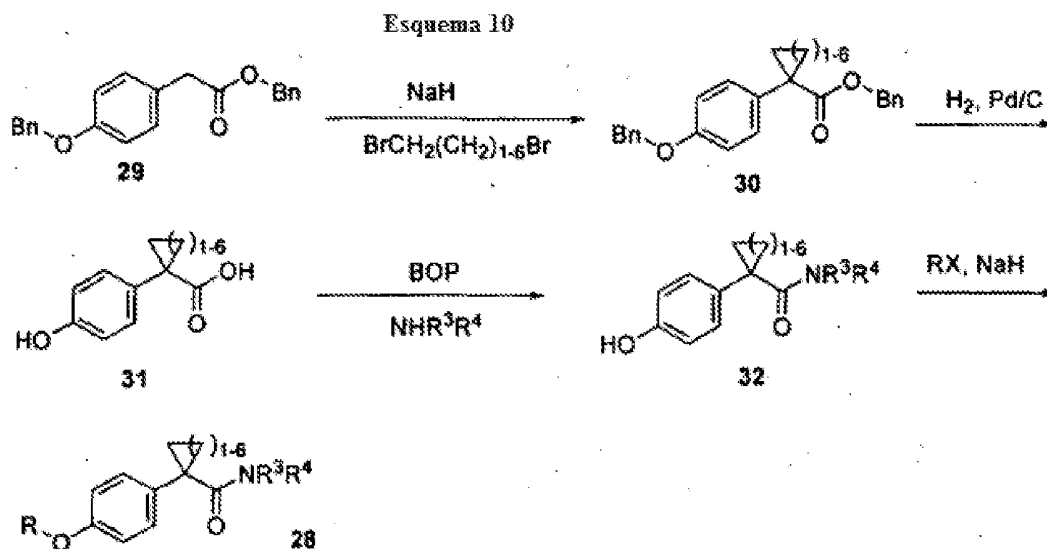


De acordo com o Esquema 9 (Ar é, por exemplo, aril ou heteroaril), o grupo hidroxil de **23** pode ser alquilado

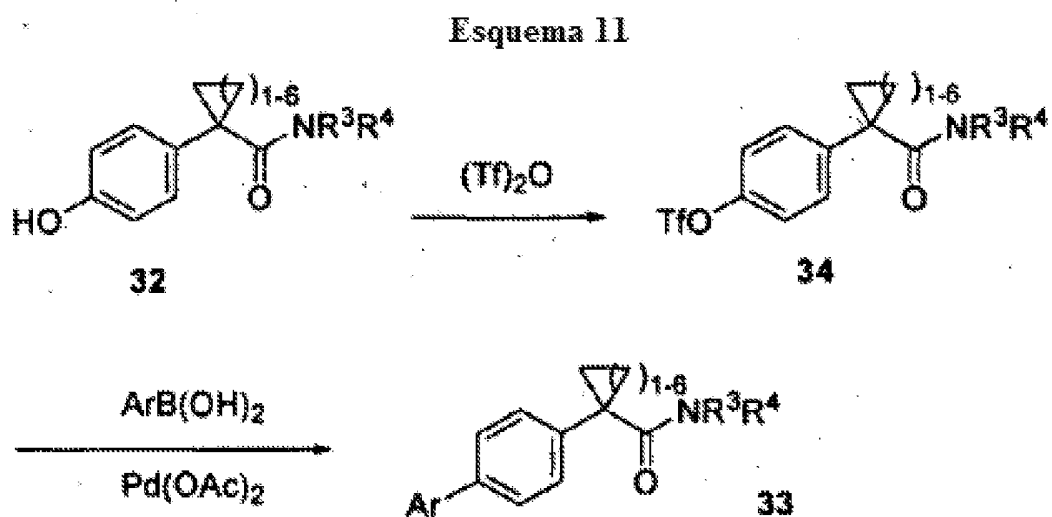
brometo de etilo 2-amino protegido para originar o composto **25**. O grupo protetor de **25** pode ser removido com TFA. O grupo resultante livre de amina do composto **26** pode ser convertido numa série de análogos **27** por métodos conhecidos para aqueles habilitados no estado da técnica.



Uma série de compostos **28** podem ser preparados pelo método representado no Esquema 10. O composto **29** pode ser tratado com alquildihalidos tais como 1,2-dibromoetano ou um reagente similar para originar o produto cicloalquil desejado **30**. Ambos os grupos benzil (Bn) de **30** podem ser removidos por hidrogenação para originar o composto desprotegido **31**. Tratamento com aminas cíclicas NHR^3R^4 pode fornecer amidas da fórmula **32**. O grupo hidroxil livre de **32** pode ser convertido numa variedade de análogos éter **28** por métodos conhecidos naqueles qualificados no estado da técnica tais como reações de substituição empregando bases (p.e., NaH) e eletrófilos (RX onde R é alquil, cicloalquil, etc. e X é halo ou outro grupo de saída).

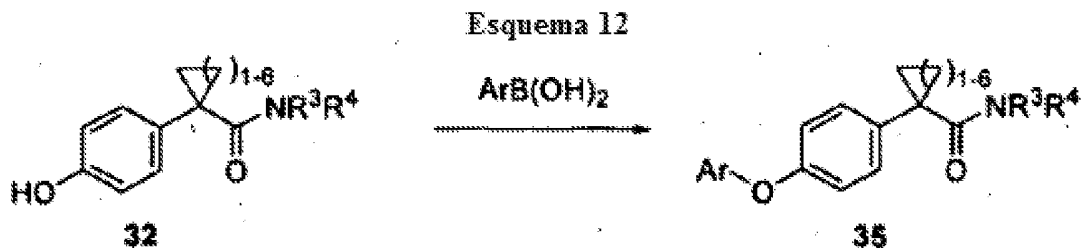


Uma série de compostos **33** podem ser preparados pelo método representado no Esquema 11 (Ar é, por exemplo, aril ou heteroaril ou derivados relacionados). O grupo hidroxil livre de **32** pode ser protegido para produzir **34**, que então será sujeito a uma reação de ligação catalizada por Pd para fornecer compostos **33**.

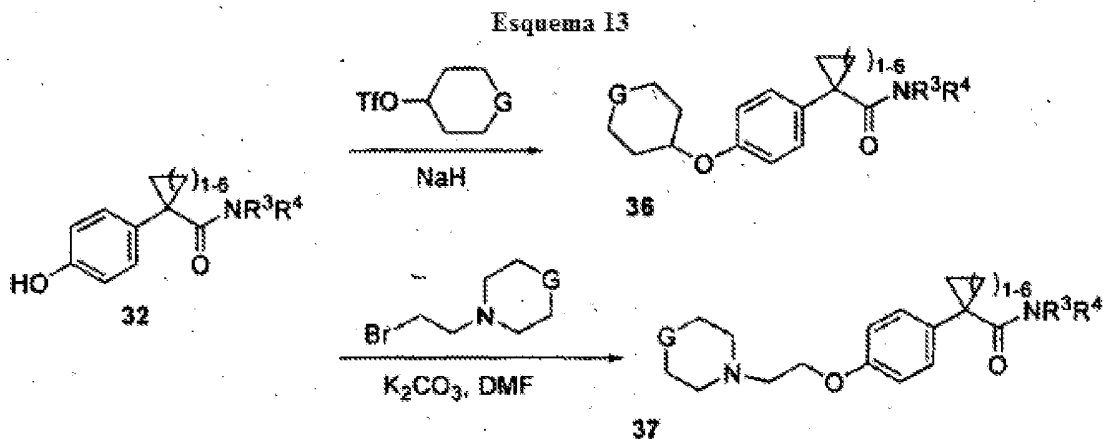


Uma série de compostos **35** podem ser preparados pelo método representado no Esquema 12 (Ar pode ser, por exemplo, aril ou heteroaril ou derivados relacionados). O grupo fenol livre de **32** pode ser ligado com $\text{ArB}(\text{OH})_2$ diretamente para

fornecer o produto de ligação éter aril ou heteroaril **35** (Bolm, C. et al. J. Org. Chern. 2005, 70, 2346).

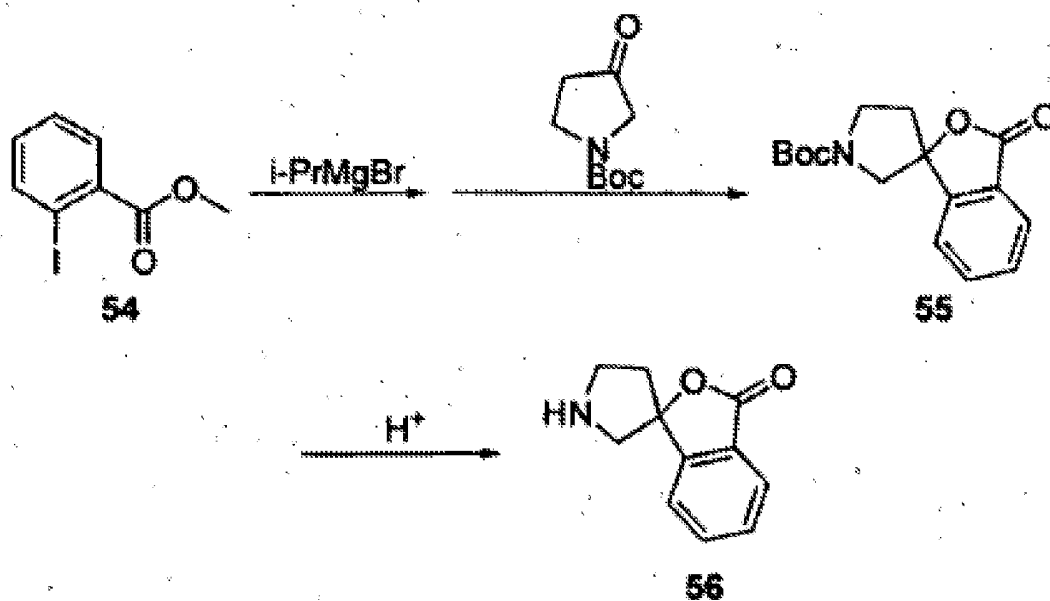


Uma série de compostos éter 4-heterociclo-substituídos **36** e **37** podem ser preparados pelo método representado no Esquema 13 (G é, p.e., O, NBoc, NMe, etc.). O fenol livre de **32** pode ser tratado com uma variedade de triflatos heterocicloalquilalquil ou halidos heterocicloalquilalquil para fornecer compostos éter 4-heterociclo-substituídos **36** e **37**, respectivamente.



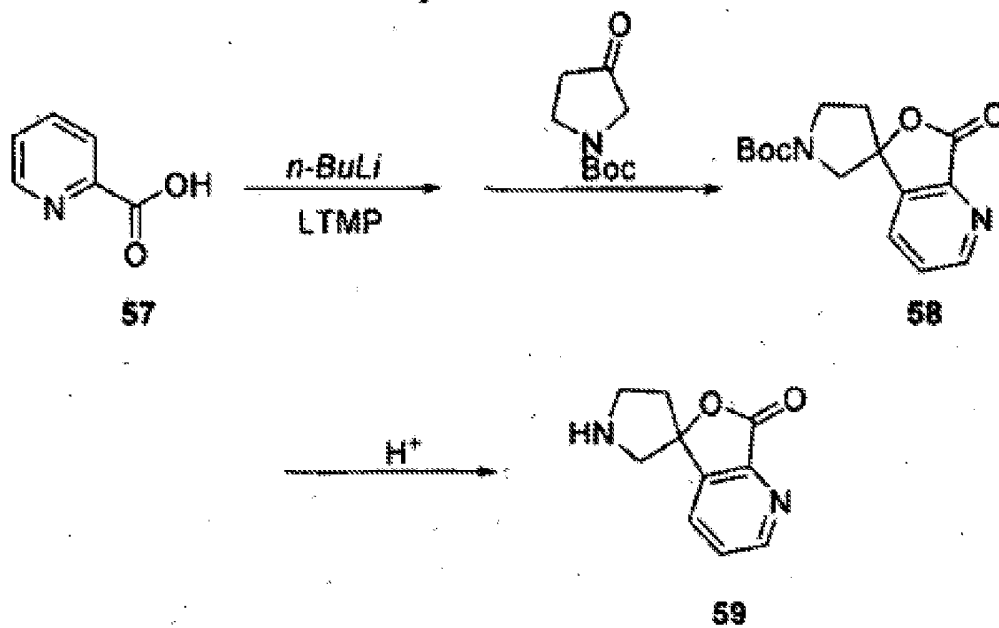
Espiroirrolidinas **56** podem ser preparadas de acordo com o Esquema 14. Troca do halogênio metálico entre o iodeto aril **54** e o brometo isopropilmagnésio seguida por reação com N-Boc3-oxo-pirrolidina produz a espirolactona **55**, a qual após clivagem acídica do grupo Boc fornece a pirrolidina desejada **56**.

Esquema 14

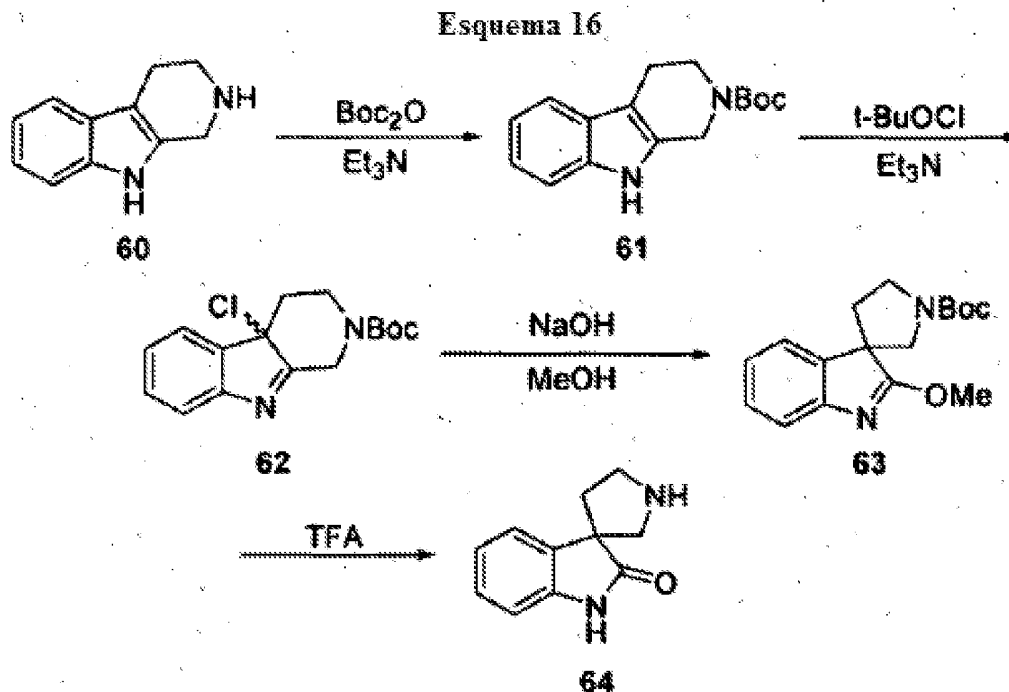


Espiropirrolidinas **59** podem ser preparadas de acordo com o Esquema 15. *Orto*-litação do ácido carboxílico **57**, seguida de reação do organolítio resultante com N-Boc3-oxopirrolidina produz a espirolactona **58**, a qual após clivagem acídica do grupo Boc fornece a pirrolidina desejada **59**.

Esquema 15



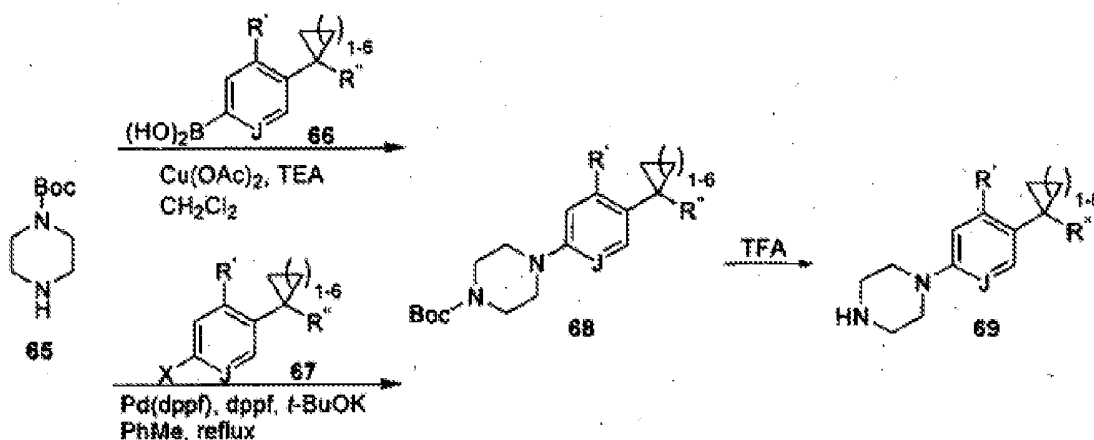
A espiropirrolidina **64** pode ser preparada de acordo com o método representado no Esquema 16.



Uma série de intermediários piperazina aromáticos **69** pode ser preparado de acordo com o Esquema 17 (X é p.e., Cl, Br, I, OTf, etc.; R' é, p.e., H, F, Cl, Me, CF₃, OCF₃, etc.; R'' é, p.e., CO₂R, CN, C(O)NR³R⁴, etc.; R é p.e., alquil, cicloalquil, etc.; e J é p.e., CH ou N) por reação de piperazina-Boc **65** com uma variedade de ácidos borônicos **66** sob a catálise de acetato de cobre (II) (Combs, A. P.; Tadesse, S.; Rafalski, M.; Haque, T. S.; Lam, P. V.S. *J. Comb. Chem.* **2002**, 4, 179) ou com uma variedade de halidos aril ou heteroaril **67** usando condições Buchwald/Hartwig (Louie, J; Hartwig, J.F. *Tetrahedron Lett.* **1995**; 36, 3609 & Bolm, C. et al. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2346.). Intermediários piperazina aromáticos **69** podem também ser preparados através de fecho clássico do anel de anilinas apropriadamente substituídas e hidrocloreto de bis-(2-cloroetil)amina na presença de uma base (E. Mishani, et al. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 319), ou através de

substituição aromática nucleofílica direta da piperazina (S. M. Dankwardt, *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4923. Após remoção do grupo Boc com TFA, a amina secundária **69** pode ser ligada com cloretos de sulfonilo, cloretos de acilo, halidos alquil, ou sofrer aminação reductiva pelo uso de procedimentos conhecidos por aqueles habilitados no estado da técnica.

Esquema 17



As aminas podem ser ligadas ao haleto piridil **67** na ausência de um catalizador de paládio por aquecimento dos dois reagents em DMSO como representado no Esquema 18 (X é, p.e., Cl, Br, etc.; R' é, p.e., H, F, Cl, Me, CF₃, OCF₃, etc.; R'' é, p.e., CO₂R, CN, C(O)NR³R⁴, etc.; R é, p.e., alquil, cicloalquil, etc.; R* e R** são independentemente, p.e., H, alquil, cicloalquil, etc.; von Geldem, Thomas W. *et al. Biorg. & Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 195).

Esquema 18



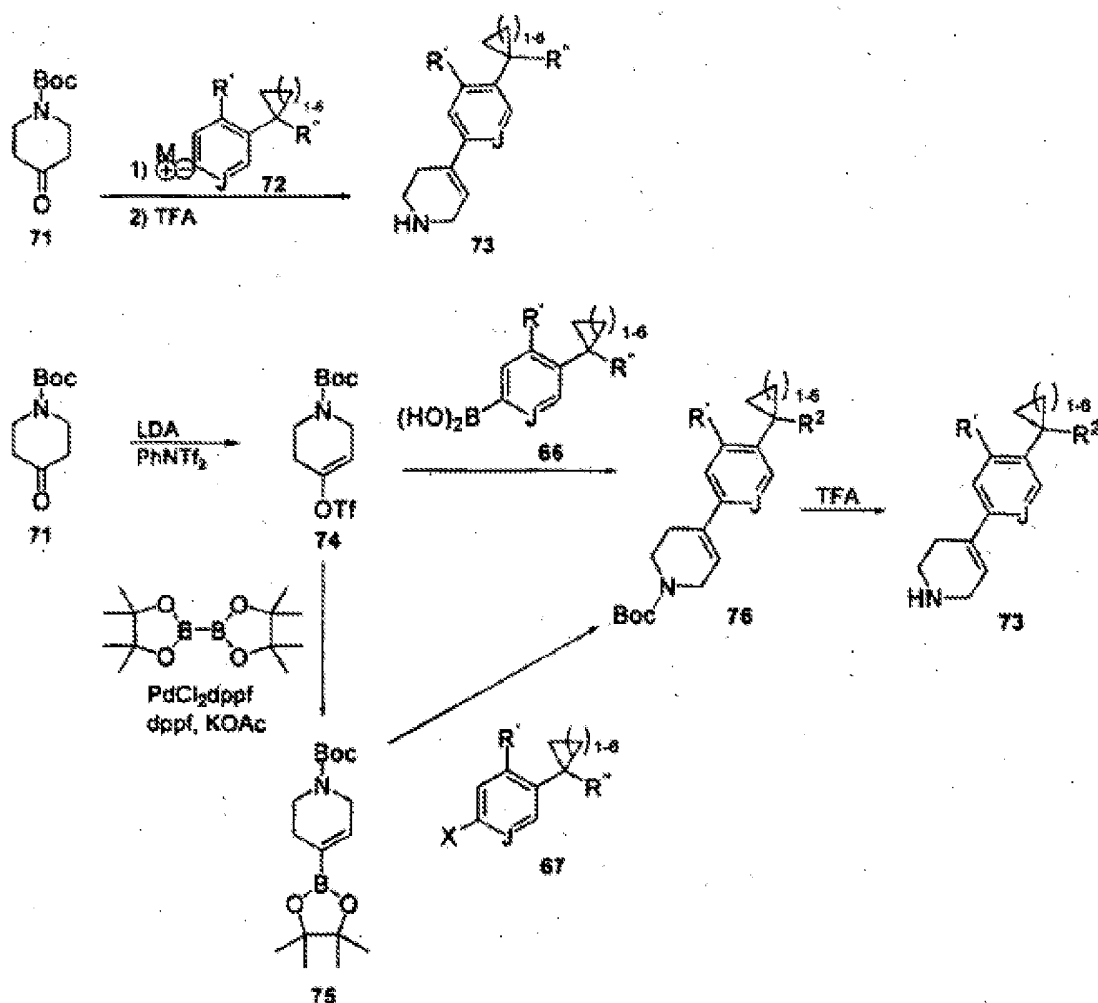
Uma série de tetrahidropiridinas aril **73** podem ser

preparadas convertendo primeiro *tert*-butóxicarbonil-piperidin-4-ona **71** ao correspondente triflato enol **74** usando LDA e N-feniltrifluorometanosulfonamida de acordo com o Esquema 19 (M é Li, Na, MgBr; X é, p.e., Cl, Br, I, OTf, etc.; R' é, p.e., H, F, Cl, Me, CF₃, OCF₃, etc.; R'' é, p.e., CO₂R, CN, C(O)NR³R⁴, etc.; R é, p.e., alquil, cicloalquil, etc.; J é CH ou N). O triflato enol pode então ser usado diretamente numa reação de ligação do tipo *Suzuki* com uma variedade de ácidos borónicos aromáticos **66** para produzir tetrahidropiridinas **76** (M. G. Bursavich, D. H. Rich, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2625}. Alternativamente, o triflato enol pode ser convertido no correspondente éster borónico enol **75** ou ácido via ligação mediada por paládio e então subsequentemente ligada a um halido aril através de uma reação do tipo *Suzuki*.

Após remoção do grupo Boc do composto **76** com TFA, a amina secundária **73** pode ser ligada com cloretos de sulfonilo, cloretos de acilo, ácidos carboxílicos, halidos alquil, ou sofrer aaminação reductiva através do uso de procedimentos conhecidos por aqueles qualificados no estado da técnica.

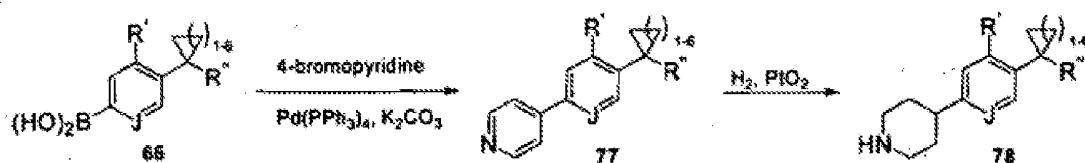
As tetrahidropiridinas aromáticas **73** podem também ser preparadas através de métodos alternativos conhecidos por aqueles habilitados no estado da técnica da síntese orgânica, tais como adição nucleofílica direta de um anião aril ou heteroaril **72** a piperidona **71** seguido por desidratação e desproteção do composto álcool resultante.

Esquema 19



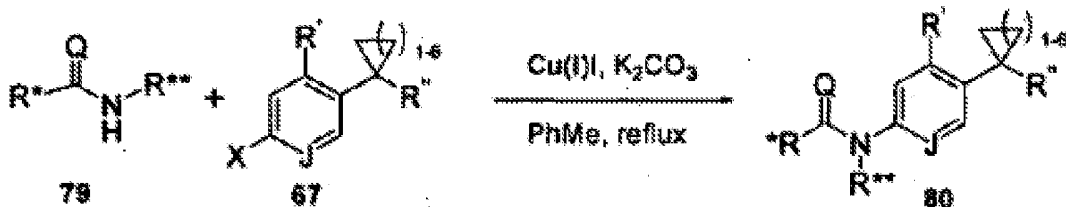
Uma série de derivados piperidina aromáticos **78** podem ser preparados de acordo com o Esquema 20 (X é, p.e., Cl, Br, I, OTf, etc.; R' é, p.e., H, F, Cl, Me, CF₃, OCF₃, etc.; R'' é, p.e., CO₂R, CN, C(O)NR³R⁴, etc.; R é, p.e., alquil, cicloalquil, etc.; J é CH ou N) por hidrogenação catalítica das tetrahidropiridinas aril ou heteroaril **73** acima formadas ou por ligação de 4-bromopiridina com um ácido borônico aromático **66** na presença de um catalizador paládio seguido por hidrogenação. A amina secundária resultante **78** pode então ser ligada com cloretos de sulfonilo, cloretos de acilo, ácidos carboxílicos, halidos alquil, ou sofrer aaminação reductiva através de uso de procedimentos conhecidos por aqueles habilitados no estado da técnica.

Esquema 20



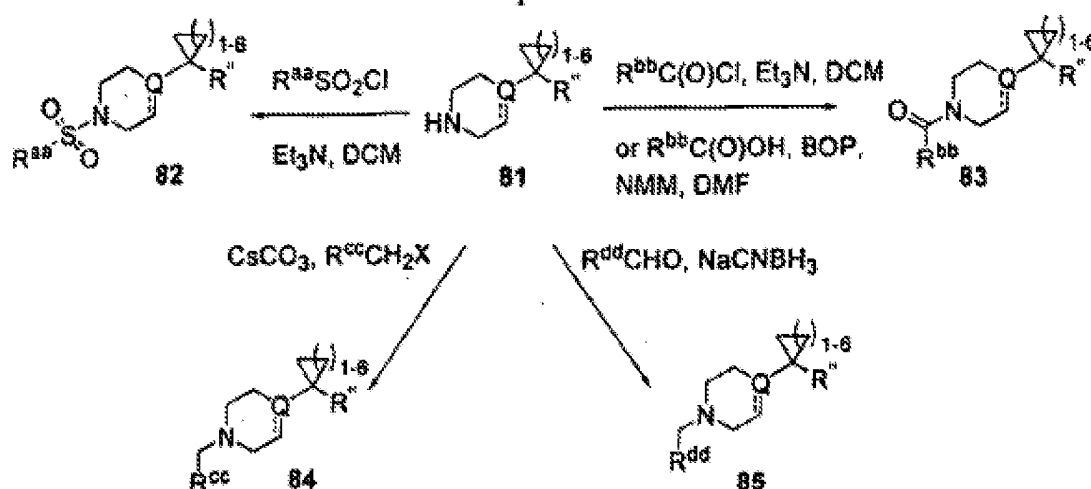
Adicionalmente ao uso de condições Buckwald/Hartwig descritas acima para formar a ligação C-N, reações de ligação mediadas por cobre (I) podem ser usadas quando a amina é α até a um carbono sp^2 tal como o caso de um pirrazol, oxazolidin-2-ona, 2-oxo-pirrolidina, imidazol, indazol, 1H-benzimidazol, pirid-2-ona, *t*-butil carbamato, etc., de acordo com o Esquema 21 (X é, p.e., Cl, Br, I, OTf, etc.; Q é O, S ou CH₂; R' é, p.e., H, F, Cl, Me, CF₃, OCF₃, etc.; R'' é, p.e., CO₂R, CN, C(O)NR³R⁴, etc.; R é, p.e., alquil, cicloalquil, etc.; J é CH ou N; R* e R** são independentemente H, alquil, cicloalquil, etc.); Woolven, James M. *et al.* *J Med. Chem.* **2003**, 46,4428).

Esquema 21



Uma série de derivados piperidinil, 1,2,3,6-tetrahidropiridinil, e piperazinil **82-85** podem ser preparados por sulfonação **82**, acilação **83**, alquilação **84** ou aminação reductiva **85** da amina secundária **81** como prepresentado no Esquema 22 (R'' é, p.e., CO₂R, CN, C(O)NR³R⁴, etc.; R é, p.e., alquil, cicloalquil, etc.; Q é N ou CH; R^{aa}, R^{bb}, R^{cc}, R^{dd} são, por exemplo, alquil, cicloalquil, aril, heterocicloalquil, heteroaril, heterocicloalquil e derivados relacionados).

Esquema 22



Métodos

Compostos da invenção podem modelar a atividade da 11β HSD1 e/ou MR. O termo "modelar" pretende designar uma capacidade para aumentar ou decrescer a atividade de uma enzima ou recetor. Concordantemente, compostos da invenção podem ser usados em métodos de modulação de 11β HSD1 e/ou MR ao contactarem a enzima ou recetor com um ou mais compostos ou composições aqui descritos. Compostos da presente invenção podem atuar como inibidores de 11β HSD1 e/ou MR. Os compostos da invenção podem ser usados para modelar a atividade de 11β HSD1 e/ou MR num indivíduo com sua necessidade de modelação da enzima ou recetor por administração de uma quantidade modeladora de um composto da invenção.

Compostos da invenção podem ser usados em métodos de inibição da conversão de cortisona em cortisol numa célula, ou na inibição da produção de cortisol numa célula, onde a conversão para ou a produção de cortisol é mediada, pelo menos em parte, pela atividade da 11β HSD1. Métodos de medição das taxas de conversão de cortisona em cortisol e vice-versa, assim como métodos para a medição dos níveis de

cortisona e cortisol nas células, são rotineiros no estado da técnica.

Compostos da invenção podem ser usados em métodos de aumento da sensibilidade à insulina de uma célula por contacto da célula com um composto da invenção. Métodos de medir a sensibilidade à insulina são rotineiros do estado da técnica.

Compostos da invenção podem ser usados em métodos de tratamento de doenças associadas com a atividade ou expressão, incluindo atividade anormal e sobreexpressão, de 11 β HSD1 e/ou MR num indivíduo (p.e., paciente), por administração ao indivíduo com necessidade de tal tratamento numa quantidade ou dose terapêuticamente eficaz de um composto da presente invenção ou composição farmacêutica relacionada. Exemplos de doenças podem incluir qualquer doença, distúrbio ou condição que é direta ou indiretamente relacionada com a expressão ou atividade da enzima ou recetor. Uma doença associada com 11 β HSD1 pode também incluir qualquer doença, distúrbio ou condição que possa ser prevenida, melhorada ou curada por modelação da atividade enzimática.

Exemplos de doenças associadas à 11 β HSD1 incluem obesidade, diabetes, intolerância à glucose, resistência à insulina, hiperglicemia, hipertensão, hiperlipidemia, défice cognitivo, demência, glaucoma, distúrbios cardiovasculares, osteoporose, e inflamação. Exemplos adicionais de doenças associadas à 11 β HSD1 incluem síndrome metabólica, diabetes tipo 2, excesso androgénico (hirsutismo, irregularidade menstrual, hiperandrogenismo) e síndrome dos ovários poliquísticos (PCOS).

A presente invenção fornece adicionalmente métodos de

modelação da atividade *ex vivo* de MR por contacto de MR com um composto da invenção, sal farmacêuticamente aceitável, pró-droga, ou composição relacionada. Nalgumas formas de realização, a modelação pode ser inibição. Compostos da invenção podem ser usados em métodos de inibição da ligação da aldosterona ao MR (opcionalmente numa células). Métodos de medição da atividade de MR e inibição da ligação aldosterona são rotineiros no estado da técnica.

Compostos da invenção podem ser usados em métodos de tratamento de uma doença associada com a atividade ou expressão de MR. Exemplos de doenças associadas com a atividade ou expressão de MR incluem, mas não estão limitadas a, hipertensão, assim como patologias cardiovasculares, renais, e inflamatórias tais como falha cardíaca, aterosclerose, arteriosclerose, doença da artéria coronária, trombose, angina, doença vascular periférica, dano na parede vascular, enfarte, dislipidemia, hiperlipoproteïnemia, dislipidemia diabética, dislipidemia combinada, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, e aquelas associadas com diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, síndrome da obesidade metabólica, resistência à insulina, e dano de órgãos-alvo relacionados com aldosterona.

Como aqui usado, o termo "célula" pretende designar uma célula que está *em vitro*, *ex vivo*, *em vivo*. Nalgumas formas de realização, uma célula *ex vivo* pode ser parte de uma amostra de tecido excisada de um organismo tal como um mamífero. Nalgumas formas de realização, uma célula *em vivo* é uma célula viva num organismo tal como um mamífero. Nalgumas formas de realização, a célula é um adipócito, uma célula pancreática, um hepatócito, um neurónio, ou uma célula compreendida no olho.

Como aqui usado, o termo "contacto" refere-se ao efeito de

aproximar frações indicadas num sistema *em vitro* ou num sistema *em vivo*. Por exemplo, "contacto" de uma enzima 11 β HSD1 com um composto da invenção inclui a administração de um composto da presente invenção a um indivíduo ou paciente, tal como um humano, possuindo 11 β HSD1, assim como, por exemplo, introduzindo o composto da invenção numa amostra contendo uma preparação celular ou purificada contendo a enzima 11 β HSD1.

Como aqui usado, o termo "indivíduo" ou "paciente" usado intercambiavelmente, refere-se a qualquer animal, incluindo mamíferos, preferencialmente ratinhos, outros roedores, coelhos, cães, gatos, suínos, bovinos, ovelhas, cavalos, ou primatas, e mais preferencialmente humanos.

Como aqui usado, a frase "quantidade terapêuticamente eficaz" refere-se a uma quantidade do composto ativo ou agente farmacêutico que despoleta a resposta biológica ou médica pretendida num tecido, sistema, animal, indivíduo ou humano por um investigador, veterinário, médico doutor, ou outro clínico, que inclui um ou mais dos seguintes:

- (1) prevenção da doença; por exemplo, prevenindo uma doença, condição ou distúrbio num indivíduo que pode estar predisposto à doença, condição ou distúrbio mas que ainda não experienciou ou exhibe a patologia ou sintomatologia da doença (exemplos não-limitantes são a prevenção da síndrome metabólica, hipertensão, obesidade, resistência à insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, diabetes tipo 2, excesso androgénico (hirsutismo, irregularidade menstrual, hiperandrogenismo) e síndrome dos ovários poliquísticos (PCOS);
- (2) inibição da doença; por exemplo, inibindo uma doença, condição ou distúrbio num indivíduo que está a experienciar ou exibir a patologia ou

sintomatologia da doença, condição ou distúrbio (i.e., mostrando desenvolvimento adicional da patologia e/ou sintomatologia) tal como a inibição do desenvolvimento da síndrome metabólica, hipertensão, obesidade, resistência à insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, diabetes tipo 2, excesso androgénico (hirsutismo, irregularidade menstrual, hiperandrogenismo) ou síndrome dos ovários poliquísticos (PCOS), estabilizando a carga viral no caso de infeção viral; e

(3) melhoramento da doença; por exemplo, melhorando uma doença, condição ou distúrbio num indivíduo que esteja a experienciar ou exibir a patologia ou sintomatologia da doença, condição ou distúrbio (i.e., revertendo a patologia e/ou sintomatologia) tal como o decréscimo na severidade da síndrome metabólica, hipertensão, obesidade, resistência à insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, diabetes tipo 2, excesso androgénico (hirsutismo, irregularidade menstrual, hiperandrogenismo) ou síndrome dos ovários poliquísticos (PCOS), ou baixando a carga viral no caso de infeção viral.

Formulações Farmacêuticas e Formas de Dosagem

Quando empregados enquanto produtos farmacêuticos, os compostos da Fórmula I podem ser administrados na forma de composições farmacêuticas. Estas composições farmacêuticas podem ser preparadas de uma maneira bem conhecida no estado da técnica farmacêutica, e podem ser administrados por uma variedade de vias, dependendo se o tratamento desejado for local ou sistémico assim como na área a ser tratada. A administração pode ser tópica (incluindo oftalmológica, e dirigida às membranas mucosas incluindo entrega nasal,

vaginal ou retal), pulmonar (p.e., por inalação ou insuflação de pós ou aerosóis, incluindo por nebulizador; intratraqueal, intranasal, epidérmica e transdérmica), ocular, oral ou parentérica. Métodos para entrega ocular podem incluir administração tópica (gotas oculares), subconjuntival, periocular ou injeção intravítrea ou introdução por catéter-balão ou inserção oftalmológica cirurgicamente implantada no saco conjuntival. Administração parentérica inclui injeção ou infusão intravenosa, intraarterial, subcutânea, intraperitoneal, ou intramuscular; ou intracraniana, p.e., administração intratecal ou intraventricular. Administração parentérica pode ser na forma de uma dose única, ou pode ser, por exemplo, por intermédio de uma bomba de perfusão contínua. Composições e formulações farmacêuticas para administração tópica podem incluir, adesivos transdérmicos, pomadas, loções, cremes, géis, gotas, supositórios, sprays, líquidos e pós. Agentes transportadores farmacêuticos convencionais que contêm, como ingrediente ativo, um ou mais dos compostos da invenção acima numa combinação com um ou mais agentes transportadores farmacêuticamente aceitáveis. Na Formulação das composições da invenção, o ingrediente ativo é tipicamente misturado com um excipiente diluído por um excipiente ou englobado no interior de um agente transportador na forma de, por exemplo, uma cápsula, saqueta, papel, ou outro reservatório. Quando o excipiente serve como diluente, ele pode ser um material sólido, semissólido ou líquido, que atua como um veículo, transportador ou meio para o ingrediente ativo. Assim, as composições podem ser na forma de pastilhas, comprimidos, pós, agentes efervescentes, saquetas, cápsulas, elixires, suspensões, emulsões, soluções, xaropes, aerosóis (como um meio sólido ou líquido), pomadas contendo, por exemplo, até 10% em peso de um composto ativo, cápsulas gelatinosas moles ou duras, supositórios, soluções estéreis injetáveis,

e pós estéreis embalados.

Na preparação de uma formulação, o composto ativo pode ser previamente moído para fornecer o tamanho de partícula apropriado para ser combinado com outros ingredientes. Se o composto ativo for substancialmente insolúvel, ele pode ser moído a um tamanho de partícula de menos do que 200x o tamanho da malha. Se o composto ativo for substancialmente solúvel em água, o tamanho de partícula pode ser ajustado por moagem para fornecer uma distribuição substancialmente uniforme na Formulação, p.e. com tamanho de cerca de 40x o tamanho da malha.

Alguns exemplos de excipientes adequados incluem lactose, dextrose, sacarose, sorbitol, manitol, amidos, goma arábica, fosfato de cálcio, alginatos, goma adragante, gelatina, silicato de cálcio, celulose microcristalina, polivinilpirrolidona, celulose, água, xarope ou metilcelulose. As Formulações podem adicionalmente incluir: agentes lubrificantes tais como o talco, estearato de magnésio, e óleo mineral; agentes hidratantes; emulsionantes e de suspensão; agentes preservantes como metil- e propilhidro-benzoatos; agentes adolantes, e agentes aromatizantes. As composições da invenção podem ser formuladas de forma a fornecerem uma libertação rápida, controlada ou lenta do ingrediente ativo após administração ao paciente por aplicação dos procedimentos conhecidos do estado da técnica.

As composições podem ser formuladas numa única forma de dosagem, cada dosagem contendo cerca de 5 a cerca de 100 mg, mais usualmente cerca de 10 a cerca de 30 mg, do ingrediente ativo. O termo "formas de dosagem única" refere-se a unidades discretas físicas adequadas como dosagens únicas para sujeitos humanos e outros mamíferos,

cada unidade contendo uma quantidade pré-determinada do material ativo calculado para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação com um excipiente farmacêutico adequado.

O composto ativo pode ser eficaz ao longo de uma ampla gama de dosagens e é geralmente administrado numa quantidade farmacêuticamente eficaz. Será entendido, contudo, que a quantidade de composto a ser atualmente administrado será usualmente determinada por um médico, de acordo com circunstâncias relevantes, incluindo a condição a ser tratada, a via escolhida de administração, o composto atual a ser administrado, a idade, peso e resposta do paciente individual, a severidades dos sintomas do pacientes, e aspetos relacionados.

Para preparar composições sólidas como pastilhas, o ingrediente principal é misturado com um excipiente farmacêutico para formar uma pré-Formulação sólida contendo uma mistura homogênea de um composto da presente invenção. Quando se refere a estas pré-Formulações das composições como sendo homogêneas, significa que o ingrediente ativo está tipicamente disperso uniformemente ao longo da composição de tal forma que a composição pode ser prontamente subdividida em formas de dosagem igualmente eficazes tais como pastilhas, comprimidos e cápsulas. Esta pré-Formulação sólida é então subdividida em formas de dosagem unitárias do tipo acima descrito contendo, por exemplo, de 0,1 a cerca de 500 mg do ingrediente ativo da presente invenção.

As pastilhas ou comprimidos da presente invenção podem ser revestidas ou de alguma forma formuladas de modo a fornecerem uma forma de dosagem contendo a vantagem de ação prolongada. Por exemplo, a pastilha ou comprimido pode

compreender uma componente de dosagem interior e outra de dosagem exterior, a última senda na forma de um invólucro sobre a anterior. Os dois componentes podem estar separados por uma camada entérica que serve para resistir à desintegração no estômago e permitir que a componente interior passe intacta no duodeno ou seja retardada na sua libertação. Uma variedade de materiais pode ser usada nas ditas camadas ou revestimentos entéricos, tais materiais incluindo uma variedade de ácidos poliméricos e misturas de ácidos poliméricos com materiais tais como goma-laca, álcool cetílico, e acetato de celulose.

As formas líquidas nas quais os compostos e composições da presente invenção podem ser incorporadas para administração oral ou para injeção incluem soluções aquosas, xaropes adequadamente aromatizados, suspensões aquosas ou de óleo, e emulsões aromatizadas com óleos comestíveis tais como óleo de semente de algodão, óleo de sésamo, óleo de côco, ou óleo de amendoim, assim como elixires e veículos farmacêuticos similares.

Composições para inalação ou insuflação incluem soluções e suspensões em solventes orgânicos ou aquosos, ou misturas relacionadas, e pós, farmacêuticamente aceitáveis. As composições líquidas ou sólidas podem conter excipientes farmacêuticamente aceitáveis adequados como descritos acima. Nalgumas formas de realização, as composições são administradas por via respiratória nasal ou oral para efeito local ou sistêmico. As composições podem ser nebulizadas através do uso de gases inertes. Soluções nebulizadas podem ser respiradas diretamente a partir de um dispositivo de nebulização, ou de um dispositivo de nebulização que esteja acoplado a uma máscara facial, ou de uma máquina de respiração com pressão positiva intermitente. As composições na forma de solução, suspensão

ou pó podem ser administradas oralmente ou nasalmente a partir de dispositivos que entreguem a Formulação de um modo apropriado.

A quantidade do composto ou composição administrada a um paciente pode variar dependendo daquilo que esteja a ser administrado, o propósito da administração, tal como a profilaxia ou terapia, o estado do paciente, o modo de administração, e aspetos relacionados. Em aplicações terapêuticas, as composições podem ser administradas a um paciente já padecendo de uma doença numa quantidade suficiente para curar ou pelo menos sustar os sintomas da doença e suas complicações. Dosagens efetivas dependerão na condição da doença a ser tratada assim como do julgamento do médico supervisor dependendo de fatores tais como a severidade da doença, a idade, peso, e condição geral do paciente, e aspetos relacionados.

As composições administradas a um paciente podem ser na forma das composições farmacêuticas acima descritas. Estas composições podem ser esterilizadas por técnicas de esterilização convencionais, ou serem filtradas e depois esterilizadas. As soluções aquosas podem ser embaladas para uso imediato, ou liofilizadas, a preparação liofilizada a ser combinada com um veículo aquoso estéril antes da sua administração. O pH das preparações de composto tipicamente encontra-se entre 3 e 11, mais preferencialmente entre 5 e 9 e ainda mais preferencialmente entre 7 e 8. Será entendido que o uso de alguns dos excipientes citados, veículos, ou estabilizadores irá resultar na formação de sais farmacêuticos.

A dosagem terapêutica dos compostos da presente invenção pode variar de acordo com, por exemplo, o uso particular para o qual o tratamento é feito, o modo de administração

do composto, a saúde e condição do paciente, e o julgamento do médico prescritor. A proporção ou concentração de um composto da invenção numa composição farmacêutica pode variar de acordo com um número de fatores incluindo dosagem, características químicas (p.e., hidrofobicidade), e a via de administração. Por exemplo, os compostos da invenção podem ser fornecidos numa solução-tampão fisiológica aquosa contendo de 0,1 a cerca de 10% p/v do composto para administração parentérica. Algumas gamas de dosagem típicas vão desde 1 µg/kg até cerca de 1 g/kg de peso corporal por dia. A dosagem irá provavelmente depender de variáveis tais como o tipo e extensão da progressão da doença ou distúrbio, a condição de saúde geral do paciente particular, a eficácia biológica relativa do composto selecionado, a Formulação do excipiente, e a sua via de administração. Dosagens efetivas podem ser extrapoladas a partir das curvas dose-resposta obtidas em sistemas de teste *in vitro* ou modelos animais.

Os compostos da invenção podem também ser formulados em combinação com um ou mais ingredientes ativos adicionais que podem incluir qualquer agente farmacêutico como agentes antivirais, anticorpos, imunossuppressores, agentes anti-inflamatórios e semelhantes.

Compostos marcados e métodos de ensaio

Outro aspeto da presente invenção relaciona-se com compostos marcados com isótopos radioativos da invenção que possam ser úteis não apenas na imagiologia nuclear mas também em ensaios, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localização e quantificação da enzima em amostras de tecidos, incluindo humanos, e para a identificação de ligandos por inibição da ligação a um composto marcado com isótopos radioativos. Concordeamente, a presente invenção inclui ensaios enzimáticos que contêm os referidos

compostos marcados com isótopos radioativos.

A presente invenção inclui adicionalmente compostos isotopicamente marcados da invenção. Um composto "isotopicamente marcado" ou "marcado com isótopos radioativos" é um composto da invenção em que um ou mais átomos foram substituídos por um átomo possuindo uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa tipicamente encontrados na natureza (i.e., de ocorrência natural). Radionuclídeos adequados que possam ser incorporados em compostos da presente invenção, mas que não estão limitados a, incluem ^2H (também designado por D para deutério), ^3H (também designado por T para trítio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I e ^{131}I . O radionuclídeo que é incorporado nos compostos marcados com isótopos radioativos irá depender da aplicação específica para esse composto marcado com isótopos radioativos. Por exemplo, para ensaios de competição e de ligação ao recetor *em vitro*, compostos que incorporem ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S serão geralmente os mais úteis. Para aplicações de imagiologia nuclear, ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br ou ^{76}Br serão geralmente os mais úteis.

Será entendido que um "composto marcado" ou "marcado com isótopos radioativos" é um composto que incorpora pelo menos um radionuclídeo. Nalgumas formas de realização o radionuclídeo é seleccionado do grupo consistindo de ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S e ^{82}Br .

Métodos sintéticos para a incorporação de radio-isótopos em compostos orgânicos são aplicáveis a compostos da invenção e são bem conhecidos do estado da técnica.

Um composto marcado com isótopos radioativos da invenção

pode ser usado num ensaio de rastreio para identificar/avaliar compostos. Em termos gerais, um composto recentemente sintetizado ou identificado (i.e., um composto de teste) pode ser avaliado quanto à sua capacidade para reduzir a ligação do composto marcado com isótopo radioativo da invenção à enzima. Concordantemente, a capacidade um composto de teste para competir com o composto marcado com isótopo radioativo da invenção relativamente à ligação à enzima correlaciona-se diretamente com a sua afinidade de ligação.

Kits

A presente invenção também compreende kits farmacêuticos úteis, por exemplo, no tratamento ou prevenção de doenças ou distúrbios associados à 11β HSD1, obesidade, diabetes e outras doenças aqui referidas, que incluem um ou mais recipientes contendo uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção. Tais kits podem adicionalmente incluir, se desejado, um ou mais componentes farmacêuticos convencionais, tais como, por exemplo, recipientes com um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis, recipientes adicionais, etc., como será prontamente evidente para aqueles qualificados no estado da técnica. Instruções, sejam na forma de inserções ou rótulos, indicando quantidades dos componentes a serem administrados, indicações para administração e/ou indicações para a mistura dos componentes, podem também ser incluídas no kit.

A invenção será descrita em maior detalhe por via do Exemplos específicos. Os seguintes exemplos são disponibilizados para efeitos ilustrativos, e não pretendem de qualquer modo limitar a invenção. Aquelles qualificados no estado da técnica irão prontamente reconhecer uma

variedade de parâmetros não-críticos que poderão ser mudados ou modificados para produzir essencialmente os mesmos resultados.

EXEMPLOS

Nos seguintes Exemplos, Exemplos 1-4, 6-8, 10-14, 17-20, 22-49, 52, 53, 57-81, 148, 149, 155, 271, 273-277, 283, 286, 288-290, 347-375, 377-389, 433-441, 543, 569-573, 628-637 e 645-647 são fornecidos apenas para referência e não formam parte da presente invenção.

Exemplo 1

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

A uma solução de ácido 1-(4-clorofenil)ciclopropanocarboxílico (50 mg, 0,25 mmol), (3S) pirrolidin-3-ol (24,4 mg, 0,28 mmol) e BOP (116,0 mg, 0,26 mmol) em 0,4 mL DMF foi adicionada uma base *Hunig* (0,066 mL, 0,38 mmol). A mistura foi agitada *overnight* à temperatura ambiente e diretamente purificada por HPLC prep. para fornecer (3S)-1-((1-(4-Clorofenil)ciclopropil)carbonil)pirrolidin-3-ol (20 mg), LC/MS: m/z 266,0 (M+H)⁺; 553.1 (2M+Na)⁺.

Exemplo 2

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 1, LC/MS: m/z 232,1 (M+H)⁺.

Exemplo 3

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 1, LC/MS: m/z 232,1

(M+H)⁺.

Exemplo 4

1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-2-fenilpirrolidina

A uma solução de ácido 1-(4-clorofenil)ciclopropanocarboxílico e 81 mg de reagente BOP em 0,5 mL cloreto de metileno foi adicionado 27 mg de 2-fenilpirrolidina, seguido de adição de 53 µl base *Hunig*. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas e diretamente purificada numa coluna *flash* usando etilo/hexano como solvente de eluição para fornecer o desejado 1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-2-fenilpirrolidina. LCMS (ESI): 326,1 (M+H⁺).

Exemplo 5

1'-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidina]

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4.

Exemplo 6

1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-fenilpiperidina

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, (ESI): 340,1 (M+H⁺). Cal. MS: 339,1 Ms (ESI): (M+H⁺). = 340,1

Exemplo 7

1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-fenilpiperidina4-carbonitrilo

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, (ESI): 365,0 (M+H⁺).

Exemplo 8

1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-fenoxipiperidina

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, (ESI): 356,0 (M+H⁺).

Exemplo 9**1'-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-1-metilespiro[indolo-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona**

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, (ESI): 395,1 (M+H⁺).

Exemplo 10**1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-fenilpiperidin-4-ol**

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, (ESI): 356,1 (M+H⁺).

Exemplo 11**Metil 3-(1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-fenilpiperidin-4-il) benzoato**

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, (ESI): 398,1 (M+H⁺).

Exemplo 12**4-Benzil-1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-fenilpiperidin-4-ol**

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, (ESI): 370,1 (M+H⁺).

Exemplo 13**4-(4-tert-Butil-1,3-tiazol-2-il)-1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-fenilpiperidina**

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, (ESI): 403,1 (M+H⁺).

Exemplo 14

Metil 4-(-1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-fenilpiperidin-4-il)benzoato

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, (ESI): 398,1 (M+H⁺).

Exemplo 15

tert-Butil 1'-(-1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}espiro[indolo-3,4'-piperidina]-1(2H)carboxilato

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, (ESI): 467,1 (M+H⁺).

Exemplo 16

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 1, (ESI): 381,1 (M+H⁺).

Exemplo 17

8-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-fenil-1-oxa-2,8-diazaespiro[4,5]dec-2-eno

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 1, (ESI): 395,1 (M+H⁺).

Exemplo 18

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, (ESI): 408,1 (M+H⁺).

Exemplo 19

1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-[4-fenil-1,3-tiazol-2-il]piperidina

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 1, (ESI): 423,1 (M+H⁺).

Exemplo 20

tert-Butil 7-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-2,7-diazaespiro[4,5]decano-2-carboxilato

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 1, Ms(ESI): (M+Na)⁺ = 441,2, 363,0 (M-'Bu).

Exemplo 21

tert-Butil 1'-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-1H-espiro(isoquinolina-4,4'-piperidina)-2(3H)-carboxilato

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 1, (ESI): 481,2 (M+H⁺).

Exemplo 22

tert-Butil 7-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-2,7-diazaespiro[3,5]nonano-2-carboxilato

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 1, (ESI): 405,1 (M+H⁺), 349,1 (M-'Bu).

Exemplo 23

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 1, LCMS (ESI): 327,1 (M+H⁺).

Exemplo 24

4-((3S)-1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-il)piridina

Este composto foi obtido por purificação quiral HPLC de 4-

(1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-il)piridina do Exemplo 23, LCMS (ESI): 327,0 (M+H⁺).

Exemplo 25

4-((3R)-1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-il)piridina

Este composto foi obtido por purificação quiral HPLC de 4-(1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-il)piridina. LCMS (ESI): 327,0 (M+H⁺).

Exemplo 26

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, LCMS (ESI): 326,1 (M+H⁺).

Exemplo 27

2-(1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-il)pirazina

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, LCMS (ESI): 328,0 (M+H⁺).

Exemplo 28

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, LCMS (ESI): 327,0 (M+H⁺).

Exemplo 29

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, LCMS (ESI): 326,0 (M+H⁺).

Exemplo 30

**3- (3-Clorofenil) -1- { [1- (4-Clorofenil) ciclopropil] carbonil }
pirrolidina**

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, LCMS (ESI): 360,0 (M+H⁺) .

Exemplo 31

**1- { (1- (4-Clorofenil) ciclopropil] carbonil } -3- (3-
(trifluorometil) fenil]pirrolidina**

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, LCMS (ESI): 394,0 (M+H⁺) .

Exemplo 32

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, LCMS (ESI): 327,1 (M+H⁺) .

Exemplo 33

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, LCMS (ESI): 342,1 (M+H⁺) .

Exemplo 34

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, LCMS (ESI): 376,1 (M+H⁺) .

Exemplo 35

3-Benzil-1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil} pirrolidina

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, LCMS (EST): 340,1 (M+H⁺).

Exemplo 36**1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-(fenilsulfonil)pirrolidina**

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, LCMS (ESI): 390,1 (M+H⁺).

Exemplo 37**2-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-5-(4-fluorofenil)-1,5-diazabicyclo[2,2,1] heptano**

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 1, LCMS (ESI): 371,1 (M+H⁺).

Exemplo 38**1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-(4-fenoxifenil)pirrolidina**

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, LCMS (ESI): 418,0 (M+H⁺).

Exemplo 39**Metil (3S,4R)-1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-fenilpirrolidina-3-carboxilato**

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, LCMS (ESI): 384,1 (M+H⁺).

Exemplo 40

1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-(4-metóxiifenil)pirrolidina

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, LC/MS: m/z 356,1 (M+H)+.

Exemplo 41

1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-(4-trifluorofenil)pirrolidina

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, LC/MS: m/z 394,0 (M+H)+.

Exemplo 42

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, LC/MS: m/z 360,0 (M+H)+; 382,0 (M+Na)+.

Exemplo 43

4-(1-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-il)piridina

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, LC/MS: m/z 361,0 (M+); 384,0 (M+Na)+.

Exemplo 44

4-(1-{[1-(4-metóxiifenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-il)piridina

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, LC/MS: m/z 323,1 (M+H)+; 345,0 (M+Na)+.

Exemplo 45

4-(1-{[1-(4-Metilfenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-il)piridina

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, LC/MS: m/z 307,1 (M+H)⁺; 329,1 (M+Na)⁺.

Exemplo 46**1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-fenilpiperidina**

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, LC/MS: m/z 340,1 (M+H)⁺; 362,1 (M+Na)⁺; 701,2 (2M+Na)⁺.

Exemplo 47**3-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidrobenzo[f]isoquinolina**

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, LC/MS: (M+H)⁺ = 366,0/368,1.

Exemplo 48**2-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-benzo[e]isoindolo**

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, LC/MS: (M+H)⁺ = 352,1/354,0.

Exemplo 49**2-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-1,2,3,3a,8,8a-hexahidroindeno[1,2-c]pirrolo**

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, LC/MS: (M+H)⁺ = 338,0/340,0.

Exemplo 50

1'-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-1,3-dihidroespiro[indene-2,4'-piperidina]

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, LC/MS: (M+H)⁺ = 366,1/368,1.

Exemplo 52

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, LC/MS: (M+H)⁺ = 367,1/369,1.

Exemplo 53

2-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino(1,2-a)indolo

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, LC/MS: (M+H)⁺ = 353,1/355,1

Exemplo 54

1'-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}espiro(cromeno-2,4'-piperidina]

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, LC/MS: (M+H)⁺ = 380,1/382,1.

Exemplo 55

1'-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidina]

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, LC/MS: (M+H)⁺ = 368,1/369,2.

Exemplo 56

1'-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}espiro[indolo-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, LC/MS: (M+H)⁺ = 381,0/383,0.

Exemplo 57

8-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-2,8-diazaespiro[4,5]decan-3-ona

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, LC/MS: (M+H)⁺ = 333,0/335,1.

Exemplo 58

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4.

Exemplo 59

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, LC/MS: (M+H)⁺ = 318,0/320,0.

Exemplo 60

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, LC/MS: (M+H)⁺ = 298,0/300,0.

Exemplo 61

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, LC/MS: (M+H)⁺ = 298,0/300,0.

Exemplo 62**8-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-4-ona**

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, LC/MS: (M+H)⁺ = 410,1/412,1.

Exemplo 63**4-Benzilideno-1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}piperidina**

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, LC/MS: (M+H)⁺ = 352,1/354,1.

Exemplo 64**1'-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-1,4'-bipiperidina**

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, LC/MS: (M+H)⁺ = 347,2/349,2.

Exemplo 65**4-(1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}piperidin-4-il)piridina**

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, LC/MS: (M+H)⁺ = 341,1/343,1.

Exemplo 66

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, LC/MS: (M+H)⁺ = 344,1/346,1.

Exemplo 67

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, LC/MS: (M+H)⁺ = 344,1/346,1.

Exemplo 68

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, LC/MS: (M+H)⁺ = 411,2/413,2.

Exemplo 69

2-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}octahidropirrolo[1,2-a]pirazina

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, LC/MS: (M+H)⁺ = 305,2/307,1.

Exemplo 70

4-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}piperazina-1-carbaldeído

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, LC/MS: (M+H)⁺ = 293,1/295,1.

Exemplo 71

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, LC/MS: (M+H)⁺ = 355,2/357,2.

Exemplo 72**1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-(piridin-4-ilmetil)piperazina**

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, LC/MS: (M+H)⁺ = 356,1/358,1.

Exemplo 73**1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-(2-tienilsulfonil)piperazina**

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, LC/MS: (M+H)⁺ = 411,0/412,9.

Exemplo 74**2-(1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}piperidin-2-il)etanol**

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, LC/MS: (M+H)⁺ = 308,1/310,0.

Exemplo 75**2-(1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}piperidin-4-il)etanol**

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, LC/MS: (M+H)⁺ = 308,1/310,0.

Exemplo 76

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, LC/MS: (M+H)⁺ = 358,1/360,1.

Exemplo 77

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, LC/MS: (M+H)⁺ = 372,1/374,1.

Exemplo 78

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, LC/MS: (M+H)⁺ = 294,1/296,1.

Exemplo 79

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, LC/MS: (M+H)⁺ = 294,1/296,1.

Exemplo 80

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, LC/MS: (M+H)⁺ = 280,1/282,1.

Exemplo 81

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 4, LC/MS: (M+H)⁺ = 280,0/282,0.

Exemplo 82

1,1-dióxido de 1'-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}espiro[1,2-benzisotiazolo-3,3'-pirrolidina]

Passo 1: Síntese de N-(tert-butil)benzenosulfonamida

A uma solução de cloreto de benzenosulfonil (722 µL, 0,00566 mol), carbonato de potássio (0,939 g, 0,00679 mol) em acetonitrilo (15 mL, 0,29 mol) foi adicionado tert-butilamina (0,652 mL, 0,00623 mol). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos, seguida por filtração e concentração. O resíduo resultante foi diluído com acetato de etilo, e a solução resultante foi lavada com água e depois com salmoura, então secada com MgSO₄ seguida de concentração. O material bruto foi purificado numa coluna *flash* de sílica gel com 40% AcOEt em hexanos para originar o composto desejado (1,21g, 85% rendimento). MS (ESI): 236,0 (M+Na⁺).

Passo 2: Síntese de 2-(1-benzil-3-hidroxi-pirrolidin-3-il)-N-(tert-butil)benzenosulfonamida

A uma solução de N-(tert-butil)benzenosulfonamida (536 mg, 0,00251 mol) em éter (10 mL, 0,1 mol) foi adicionado 1,7 M de tert-butil-lítio em pentano (4,4 mL) sob azoto a -78 °C. A mistura foi agitada a -78 Celsius durante 15 min, depois a 0 Celsius por 1 hora, e então arrefecida outra vez a -78 Celsius. Uma solução de 1-benzilpirrolidin-3-ona (400,0 mg, 0,002283 mol) em éter (3 mL) foi adicionada à solução acima mencionada. A mistura de reação foi agitada a -78 Celsius

durante 2 horas, e então, neutralizada com uma solução aquosa saturada de NH_4Cl , e depois extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com salmoura, depois secada com MgSO_4 . O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* em coluna de sílica gel com 30% AcOEt em hexanos para originar o composto desejado (350 mg, 39% rendimento). MS (ESI): 389,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Passo 3: Síntese de 1,1-dióxido de 1'-benzilespiro[1,2-benzisotiazolo-3,3'-pirrolidina]

A uma solução de 2-(1-benzil-3-hidroxipirrolidin-3-il)-N(tert-butil)benzeno sulfonamida (350 mg, 0,00090 mol) em acetonitrilo (15 mL, 0,29 mol) foram adicionados iodeto de sódio (418 mg, 0,00279 mol) e clorotrimetilsilano (0,354 mL, 0,00279 mol). A mistura de reação foi sujeita a refluxo sob azoto durante 1 hora e depois arrefecida à temperatura ambiente, sendo então neutralizada com solução aquosa de tiosulfato de sódio 10% (10 mL), e depois extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com água e depois com salmoura, então secada com MgSO_4 seguida por filtração. O filtrado foi concentrado para dar origem ao composto desejado (170 mg, 60% rendimento). MS (ESI): 315,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Passo 4: Síntese de 1,1-dióxido de espiro[1,2-benzisotiazolo-3,3'-pirrolidina]

A uma solução de 1,1-dióxido de 1'-benzilespiro[2,2-benzisotiazolo-3,3'-pirrolidina] (170 mg, 0,00054 mol) em metanol foram adicionados Pd preto (150 mg) e ácido fórmico (0,2 mL, 0,005 mol). A mistura de reação resultante foi sujeita a refluxo *overnight*, então arrefecida à temperatura ambiente e depois filtrada e concentrada para dar origem ao composto desejado (50 mg, 42% rendimento). MS (ESI): 225,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Passo 5: Síntese de 1,1-dióxido de 1'-{[1-(4-

clorofenil)ciclopropil]carbonil)espiro[1,2-benzisotiazolo-3,3'-pirrolidina

A uma solução de ácido 1-(4-clorofenil)ciclopropanocarboxílico (40,0 mg, 0,000203 mol) em N,N-dimetilformamida (0,5 mL, 0,006 mol) a 0 Celsius foi adicionado 1,1-dióxido de espiro[1,2-benzisotiazolo-3,3'-pirrolidina] (45,6 mg, 0,000203 mol) e benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfônio hexafluorofosfato (99,0 mg, 0,000224 mol). A mistura de reação foi agitada durante 3 minutos, e então N,N-Diisopropiletilamina (88,6 µL, 0,000508 mol) foi adicionada. A solução foi então agitada à temperatura ambiente *overnight*. O material bruto foi purificado por HPLC prep. para dar origem ao composto desejado MS (ESI): 404,0 (M+H⁺).

Exemplo 83

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

Passo 1: Síntese de tert-butil 3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidina]-1'-carboxilato

A uma solução de metil-2-iodobenzoato (0,952 mL, 0,00648 mol) em tetrahidrofurano (10 mL, 0,1 mol) a -40 Celsius foi adicionado 1,0 M de brometo de isopropilmagnésio em tetrahidrofurano (7,6 mL), e a mistura foi agitada a -40 Celsius durante 1 hora. Uma solução de tert-butil 3-oxopirrolidina-1-carboxilato (1000 mg, 0,005 mol) em THF (2mL) foi adicionada à mistura acima referida, a mistura de reação foi então aquecida à temperatura ambiente e permitida ser agitada à temperatura ambiente durante 2 horas . A reação foi neutralizada com uma pequena quantidade de salmoura, então extraída com acetato de etilo, e depois secada com MgSO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* em coluna de sílica

gel com 40% AcOEt em hexanos para originar o composto desejado (0,9 g, 60% rendimento). MS (ESI): 312,0 (M+Na⁺).

Passo 2: Síntese de hidrocloreto de 3H-espiro[2-benzofuran-1, 3'-pirrolidin]-3-ona

Tert-butil-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidina]-1'-carboxilato (900 mg, 0,003 mol) foi adicionada a 4 M de HCl em 1,4-dioxano (5 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 60 minutos e então concentrada para dar origem ao composto desejado (660 mg, 95% rendimento). MS (ESI): 190,1 (M+H⁺).

Passo 3: Síntese de 1'-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 82 (Passo 5). MS (ESI): 368,1 (M+H⁺).

Exemplo 84

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 83. MS (ESI): 427,1 (M+H⁺). 449,1 (M+Na⁺).

Exemplo 85

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 83. MS (ESI): 382,1 (M+H⁺).

Exemplo 86

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 83. MS (ESI): 348,1 (M+H⁺).

Exemplo 87

1'-{[1-(4-Metoxifenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 83. MS (ES): 364,1 (M+H⁺).

Exemplo 88

1'-{[1-(1,4-Diclorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro(2-benzofuran-1,3'-pirrolidin)-3-ona

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 83. MS (ESI): 402,0 (M+H⁺).

Exemplo 89

1'-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro(2-benzofuran-1,3'-pirrolidina)

Passo 1: Síntese de 1-benzil-3-[2-(hidróximetil)fenil]pirrolidin-3-ol

A uma solução de (2-iodofenil)metanol (5,88 g, 0,0251 mol) em tetrahidrofurano (40 mL, 0,5 mol) a -78 Celsius foi adicionado 1,600 M de n-butil-lítio em hexano (31,7 mL). A mistura foi agitada a -4 celsius durante 1 hora, depois arefecida a -78 Celsius. Uma solução de 1-benzilpirrolidin-3-ona (3,67 mL, 0,0228 mol) em THF (2 mL) foi adicionada à mistura acima referida, e a mistura resultante foi agitada a -78 Celsius durante 2 horas. A reação foi neutralizada com pequena quantidade de salmoura, depois extraída com

acetato de etilo. A fase orgânica foi secada com MgSO_4 e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* em coluna de sílica gel com 70% AcOEt em hexanos para originar o composto desejado (3,5 g, 54% rendimento). MS (ESI): 284,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Passo 2: Síntese de 1'-benzil-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidina]

Azodicarboxilato de Dietilo (4,44 mL, 0,0282 mol) em 1 mL de THF foi adicionado a uma mistura de 1-benzil-3-[2-(hidróximetil)fenil]pirrolidin-3-ol (3,50 g, 0,0124 mol) e trifenilfosfina (7,40 g, 0,0282 mol) em tetrahidrofurano (50 mL, 0,6 mol) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente *overnigh*. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi sujeito a cromatografia *flash* em coluna de sílica gel com 50% AcOEt em hexanos para originar o composto desejado (1,5 g, 46% rendimento). MS (ESI): 266,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Passo 3: Síntese de 3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidina]

A uma solução de 1'-benzil-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidina] (200 mg, 0,0008 mol) em metanol (10 mL) foi adicionado Pd/C (150 mg), e a suspensão foi hidrogenada sob H_2 (50 psi) *overnight*. A mistura foi filtrada e depois concentrada para originar o composto desejado (110 mg, 92% rendimento). MS (ESI): 176,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Passo 4: Síntese de 1'-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidina]

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 82 (Passo 5). MS (ESI); 354,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Exemplo 90

1'-{ [1-(4-Clorofenil)ciclopropil] carbonil}-7H-espiro{furo[3,4b]piridina-5,3'-pirrolidin}-7-ona

Passo 1: Síntese de 7H-espiro{furo[3,4-b]piridina-5,3'-pirrolidin}-7-ona

Uma solução de 2,2,6,6-tetrametil-piperidina (0,820 mL, 0,00486 mol) em tetrahidrofurano (5 mL, 0,06 mol) a -75 Celsius foi adicionada a 1,600 M de n-butil-lítio em hexano (4,05 mL). Após a mistura ser agitada durante 15 min, uma solução de ácido 2-piridinocarboxílico (199 mg, 0,00162 mmol) foi adicionada. A mistura resultante foi agitada a -75 Celsius durante 10 minutos, então a -20 Celsius durante 30 minutos. Uma solução de tert-butil-3-oxopirrolidina-1-carboxilato (250 mg, 0,0013 mol) em THF (2mL) foi então adicionada à mistura acima referida. A mistura de reação foi permitida continuar a agitar a -20 Celsius durante 20 minutos, sendo depois aquecida à temperatura ambiente e depois agitada por mais 1 hora adicional. A mistura de reação foi neutralizada com água, depois concentrada para remover THF, e então acidificada a pH -1 usando uma solução aquosa de HCl 6M, e depois agitada à temperatura ambiente *overnight*. A mistura resultante foi extraída com cloreto de metileno. A camada aquosa foi concentrada e o resíduo foi diretamente purificado por cromatografia *flash* em coluna de sílica gel com 10% metanol em cloreto de metileno para originar o composto desejado. MS (EST): 190,9 (M+H⁺).

Passo 2: Síntese de 1'-{ [1-(4-clorofenil)ciclopropil] carbonil}-7H-espiro{furo[3,4b]piridina-5,3'-pirrolidin}-7-ona

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 82 (Passo 5). MS (ESI):

369,0 (M+H⁺).

Exemplo 91

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 90. MS (ESI): 369,0 (M+H⁺).

Exemplo 92

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 90. (ESI): 369,0 (M+H⁺).

Exemplo 93

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

Passo 1: Síntese de tert-butil 1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolino-2-carboxilato

A uma solução de 2,3,4,9-tetrahidro-1Hβ-carbolino (500 mg, 0,003 mol) em cloreto de metileno (10 mL, 0,2 mol) foi adicionado di-tert-butildicarbonato (697 mg, 0,00319 mol) e N,N-diisopropiletilamina (0,607 mL, 0,00348 mol). A solução foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura de reação foi diluída com AcOEt; então lavada com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃, depois secada com MgSO₄, e então concentrada para originar o composto desejado (780 mg, 100% rendimento). MS (ESI): 273,0 (M+H⁺).

Passo 2: Síntese de tert-butil 2-metóxi-1'H-espiro[indolo-3,3'-pirrolidina]-1'-carboxilato

A uma solução de tert-butil 1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-

carbolino-2-carboxilato (780 mg, 0,0029 mol) em cloreto de metileno (15 mL, 0,23 mol) foi adicionado trietilamina (0,439 mL, 0,00315 mol). A solução foi agitada a 5 Celsius no escuro e sob azoto. À solução acima referida com agitação, uma solução de hipoclorito de tert-butil (0,373 mL, 0,00329 mol) em CCl₄ (Sml) foi adicionada gota-a-gota a 5 Celsius. A mistura foi agitada a 5 Celsius até que TLC mostrasse que o material inicial tivesse sido consumido. A mistura acima referida foi então adicionada a uma solução de hidróxido de sódio (1,146g, 0,02864 mol) em metanol (50 mL, 1 mol) sob refluxo. A mistura de reação resultante ficou sujeita a refluxo *overnight* e depois concentrada. O resíduo foi diluído com AcOEt e água. A fase orgânica foi lavada com salmoura, depois secada com MgSO₄ e concentrada. O resíduo foi sujeito a cromatografia *flash* numa coluna de sílica gel com 50% AcOEt em hexanos para originar o composto desejado (660 mg, 76% rendimento). MS (ES⁺): 303,0 (M+H⁺).

Passo 3: Síntese de espiro[indolo-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona

Tert-butil 2-metóxi-1'H-espiro[indolo-3,3'-pirrolidina]-1'-carboxilato (660 mg, 0,0022 mol) foi misturado com ácido trifluoroacético (1 mL) e água (18 mL), e a mistura foi agitada sob refluxo durante 3 horas. A mistura foi então arrefecida à temperatura ambiente, depois ajustada para condições alcalinas (pH -10) usando hidróxido de amónio, e depois extraída com CH₂Cl₂. A fase orgânica resultante da extração foi secada com MgSO₄, e depois concentrada para originar o composto desejado (350 mg, 85% rendimento). MS (ESI): 189,0 (M+H⁺).

Passo 4: Síntese de 1'-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}espiro[indolo-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 82 (Passo 5). MS (ESI): 367,0 (M+H⁺).

Exemplo 94

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

Passo A: Butil 1-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]ciclopropanocarboxilato.

Uma mistura de butil 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxilato (297,2 mg, 1,0 mmol), pirrazolo (102,1 mg, 1,5 mmol), iodeto de cobre (9,6 mg, 0,050 mmol), N,N'-Dimetil-1,2-etanodiamina (11,0 µL, 0,103 mmol) e fosfato de potássio (430,0 mg, 2,026 mmol) em tolueno (2,0 mL) foi desarejada e carregada com azoto. A mistura resultante foi aquecida a 100°C *overnight*. Acetato de etilo (10 mL) foi adicionado à mistura. A mistura resultante foi filtrada através de um bloco de celite, e depois lavada com acetato de etilo. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash* para originar butil 1-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]ciclopropanocarboxilato.

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

Ácido trifluoroacético (1,0 mL) foi adicionado a butil 1-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]ciclopropanocarboxilato (60 mg) em cloreto de metileno (1,0 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente *overnight*, e depois concentrada para originar um produto bruto que foi diretamente usado na reação do passo seguinte sem purificação adicional.

Passo C: (1R)-1'-{[1-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]ciclopropil]}

carbonil)-3H-espiro{furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin}-3-ona:

4-Metilmorfolina (55 μ L, 0,50 mmol) foi adicionada a uma mistura de ácido 1-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]ciclopropanocarboxílico (0,10 mmol), dihidrocloreto de 3H-espiro{furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin}-3-ona (0,026 g, 0,10 mmol), e BOP (0,057 g, 0,11 mmol) em DMF (1 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas, depois ajustada a condições acídicas (pH = 2,0) com TFA, e então diluída com DMF (0,8 mL). A solução resultante foi purificada por uma LCMS-prep. Seguida de HPLC-quiral para originar (1R)-1'-{[1-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro{furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin}-3-ona (30%). MS (ESI): (M+H+). = 401,1

Exemplo 95

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

Passo A: Ácido 1-[4-(Difluorometóxi)fenil]ciclopropanocarboxílico

Hidróxido de sódio [solução aquosa 50% (3,20 g)], foi adicionada a uma mistura de [4-(difluorometóxi)fenil]acetonitrilo (1,00 g, 5,4 mmol), cloreto de benziltriethylamônio (0,10 g, 0,4 mmol) e 1-Bromo-2-Cloro-etano (1,58 g, 11,0 mmol) a 50 °C *overnight*. 1,2-Etanodiol (10,00 mL) foi então adicionado à mistura, e a mistura resultante foi aquecida a 100°C *overnight*. A mistura foi então vertida em água gelada (30 mL) e a mistura resultante foi extraída com éter etílico (2x10 mL). A fase aquosa foi acidificada (pH =2) com solução aquosa de HCl 1N, e então foi extraída com acetato de etilo (4x15 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura (10 mL), depois secada com Na₂SO₄, então filtrada, e depois

concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi o produto desejado que foi diretamente usado na reação do passo seguinte sem qualquer purificação adicional.

Passo B: (1*R*)-1'-{[1-[4-(difluorometóxi)fenil]ciclopropil]carbonil)-3*H*-espiro{furo(3,4-*c*)piridina-1,3'-pirrolidin}-3-ona.

BOP (0,18 g, 0,42 mmol) foi adicionado a uma mistura de ácido 1-[4-(difluorometóxi)fenil]ciclopropanocarboxílico (0,10 g, 0,46 mmol) e dihidrocloreto de 3*H*-espiro{furo(3,4-*c*)piridina-1,3'-pirrolidin}-3-ona (0,10 g, 0,38 mmol) em DMF (2,5 mL). Após 5 min, 4-metilformalina (0,2 mL, 2,0 mmol) foi adicionada à mistura. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente *overnight*, sendo depois ajustada para ser acidificada (pH = 2.0) com TFA, e depois purificada por LCMS prep. para originar o sal 1'-{[1-[4-(difluorometóxi)fenil]ciclopropil]carbonil)-3*H*-espiro{furo(3,4-*c*)piridina-1,3'-pirrolidin}-3-ona de TFA. O sal purificado foi neutralizado pela adição de uma solução aquosa de NaHCO₃ (7,5%). A mistura foi extraída com acetato de etilo e a fase orgânica foi concentrada para originar 1'-{[1-[4-(difluorometóxi)fenil]ciclopropil]carbonil)-3*H*-espiro{furo(3,4-*c*)piridina-1,3'-pirrolidin}-3-ona. O estereoisómero desejado foi isolado por coluna quiral para originar (1*R*)-1'-{[1-[4-(difluorometóxi)fenil]ciclopropil]carbonil)-3*H*-espiro{furo(3,4-*c*)piridina-1,3'-pirrolidin}-3-ona (49,5 mg, 31%).

Exemplo 96

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

Passo 1. Benzil 3-oxo-1'*H*,3*H*-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidino]-1'-carboxilato

A uma solução de metil-2-iodobenzoato (8,8 mL, 0,060 mol) em THF (300 mL) a -60°C foi lentamente adicionado uma solução de brometo de isopropilmagnésio em THF (1,0 M, 66,0 mL); e a mistura foi agitada abaixo dos -50°C durante 1h. Uma solução de benzil-3-oxopirrolidina-1-carboxilato (11,0 g, 0,05 mol) em THF (20,0 mL) foi adicionada à mistura acima referida e a mistura de reação foi agitada abaixo dos -20°C durante 2h. A reação foi neutralizada com a adição de uma solução aquosa saturada de NH_4Cl , e a mistura resultante foi extraída com acetato de etilo diversas vezes. O extrato combinado foi lavado com água seguido por salmoura, depois seco e então concentrado. O produto foi purificado por *CombiFlash* usando acetato de etilo/hexano.

Passo 2. (1S)-(+)-10-ácido canforsulfônico-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Paládio sob carbono (10%, 0,5 g) foi adicionado a uma solução benzil 3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidino]-1'carboxilato (5,0 g, 15,5 mmol) em metanol (100 mL) e a mistura foi agitada sob hidrogénio num balão durante 4 h (realização de HPLC). O solvente da mistura foi removido sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em acetonitrilo (200 mL), e (1S)-(+)-10-ácido canforsulfônico (3,6 g, 15.5 mmol) em acetonitrilo (20 mL) foi então lentamente adicionado a 50°C . O sólido formado foi filtrado e seco para originar o produto desejado. LC/MS: 190,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Passo 3: Etil 1-(6-fenilpiridin-3-il)ciclopropano carboxilato

Carbonato de sódio (42,4 mg, 0,400 mmol) em água (0,20 mL) foi adicionado a uma mistura de 1-(6-cloropiridin-3-il)ciclopropanocarboxilato (45,1 mg, 0,200 mmol), ácido fenilborónico (24,4 mg, 0,200 mmol) e

tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (7,15 mg) em tolueno (200,0 µL) e etanol (100,0 µL}. A mistura resultante foi irradiada por micro-ondas a 120°C durante 15 minutos. Acetato de etilo (5 mL) foi então adicionado à mistura. A mistura resultante foi lavada com água seguida de salmoura. A camada orgânica foi secada com Na₂SO₄, depois filtrada, e então concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* com acetato de etilo/hexano para originar etil 1-(6-fenilpiridin-3-il)ciclopropano carboxilato.

Passo 4: Ácido 1-(6-fenilpiridin-3-il)ciclopropano carboxílico

Hidróxido de lítio monohidratado (0,016 g, 0,37. mmol) foi adicionado etil 1-(6-fenilpiridin-3-il)ciclopropano carboxilato (50,0 mg, 0,19 mmol) em metanol (1,5 mL) e água (0,5 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente overnight, depois acidificada (pH = 5) com solução aquosa de HCl 1N, e então concentrada para originar um produto bruto que foi diretamente usado na reação do passo seguinte sem qualquer purificação adicional.

Passo 5: (1R)-1'-{[1-(6-Fenilpiridin-3-il)ciclopropil] carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona
 Ácido 1-(6-fenilpiridin-3-il)ciclopropano carboxílico foi então ligado com (1S)-(+)-10-ácido canforsulfônico-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona usando procedimento análogos aqueles descritos para o Exemplo 83 para originar (1R)-1'-{[1-(6-Fenilpiridin-3-il)ciclopropil] carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona MS (ESI): (M+H)⁺ = 411,1

Exemplo 97

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 96. O rendimento: 40%. MS (ESI): (M+H+). = 412,1

Exemplo 98

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

Passo 1: tert-Butil 1-(4-pirrolidin-1-ilfenil) ciclopropanocarboxilato

Uma mistura de *tert-butyl* 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxilato (297,1 mg, 1,0 mmol), pirrolidina (100,0 µL, 1,2 mmol), *tert*-pentóxido de sódio (154,2 mg, 1,40 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II), complexado com diclorometano (1:1) (24,5 mg, 0,030 mmol) e 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (16,6 mg, 0,030 mmol) foi desarejado sob vácuo e depois carregado com azoto. À mistura foi adicionado tolueno (2,0 mL). A mistura resultante foi aquecida a 100°C *overnight*. Após arrefecimento, a mistura foi vertida sobre água gelada e a mistura resultante foi extraída com acetato de etilo (4x10 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com água e salmoura, depois secada com Na₂SO₄, então filtrada, e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* com acetato de etilo/hexano para originar *tert-butyl* 1-(4-pirrolidin-1-ilfenil) ciclopropanocarboxilato.

Passo 2: (1R)-1'-{[1-{4-pirrolidin-1-ilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro{furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin}-3-ona.

O material acima referido de The above material of *tert*-

butil 1-(4-pirrolidin-1-ilfenil) ciclopropanocarboxilato foi tratado com TFA em cloreto de metileno para remover o grupo tert-butil, o ácido resultante foi então ligado com dihidrocloreto de 3H-espiro{furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin}-3-ona usando procedimento análogos aqueles descritos para o Exemplo 94 para originar (1R)-1'-{[1-(4-pirrolidin-1-ilfenil)ciclopropil] carbonil}-3H-espiro{furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin}-3-ona. MS (ESI): (M+H+). = 404,1

Exemplo 99

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 96. O rendimento: 7%. MS (ESI): (M+H+). = 403,1

Exemplo 100

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

Passo 1: *Etil 1-(6-pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropanocarboxilato.*

Uma mistura de etil 1-(6-cloropiridin-3-il)ciclopropanocarboxilato (69,8 mg, 0,309 mmol) e pirrolidina (250,0 mL, 3,0 mmol) num tubo selafo foi aquecida a 100 °C durante 4 horas. Então o excess de pirrolidina na mistura foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* para produzir etil 1-(6-pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropanocarboxilato.

Passo 2: *(1R)-1'-{[1-(6-pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro{furo(3,4-c)piridina-*

1,3'-pirrolidin}-3-ona

O material acima referido de etil 1-(6-pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropanocarboxilato foi tratado com LiOH em metanol para produzir o ácido correspondente, que foi então ligado com dihidrocloreto de 3H-espiro{furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin}-3-ona usando procedimentos analogos aqueles aqueles descritos para o Exemplo 96 para originar (1R)-1'-{[1-(6-Pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro{furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin}-3-ona. MS (ESI): (M+H+). = 405,1

Exemplo 101**(1R)-1'-{[1-(6-Pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 96. O rendimento: 54%. MS (ESI): (M+H+). = 404,2

Exemplo 102**(1R)-1'-{[1-[4-(2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Passo 1. tert-Butil 1-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]ciclopropanocarboxilato.

Uma mistura de tert-butil 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxilato (297,2 mg, 1,0 mmol), 2-oxo-1,3-oxazolidina (1,2 mmol), iodeto de cobre (I) (20,0 mg, 0,1 mmol), (trans)-ciclohexano-1,2-diamina (22,8 mg, 0,2 mmol) e carbonato de potássio (300,0 mg, 2,17 mmol) foi desarejada sob vácuo e depois carregada com azoto. À mistura foi adicionado tolueno 2,0 mL. A mistura resultante foi aquecida a 100 °C *overnight*. Então, acetato de etilo

(10 mL) foi adicionado à mistura. A mistura resultante foi filtrada através de um bloco de celite, e o sólido foi lavado com acetato de etil adicional. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* com acetato de etil/hexano para gerar 1-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]ciclopropano carboxilato.

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

t-Butil 1-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]ciclopropano carboxilato foi convertido no composto final usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 96. MS (ESI): (M+H)⁺. = 419,1

Exemplo 103

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

Passo A: tert-Butil 1-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]ciclopropanocarboxilato.

Uma mistura de tert-butil 1-(4-bromofenil)ciclopropano carboxilato (297,2 mg, 1,0 mmol), 2-oxo-pirrolidina (1,2 mmol), iodeto de cobre (I) (20,0 mg, 0,1 mmol), (trans)-ciclohexano-1,2-diamina (22,8 mg, 0,2 mmol) e carbonato de potássio (300,0 mg, 2,17 mmol) foi desarejado sob vácuo e depois carregado com azoto. À mistura foi adicionado tolueno (2,0 mL). A mistura resultante foi aquecida a 100°C *overnight*. Então acetato de etilo (10 mL) foi adicionado à mistura. A mistura resultante foi filtrada através de um bloco de celite, e o sólido foi lavado com acetato de etilo adicional. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* com acetato de etilo/hexano para gerar tert-butil 1-[4-(2-oxopirrolidin-1

-il)fenil]ciclopropanocarboxilato

Passo B: (1R)-1'-({1-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Tert-butil 1-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]ciclopropano carboxilato foi convertido no composto final usando procedimento análogos aos descrito para o Exemplo 96. MS (ESI): (M+H⁺) = 425,1

Exemplo 104

1'-({1-[4-(2-Feniletóxi)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro{furo-3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin}-3-ona:

Passo 1.

Ácido 1-(4-Hidróxifenil)ciclopropano-carboxílico (0,19 g, 1,0 mmol), benzotriazol-1-ilóxitris(dimetilamina) hexafluorofosfato de fosfônio (0,24 g, 1,0 mmol) e N,N-dimetilformamida (1,5 ml) foram misturadas com agitação à temperatura ambiente durante 10 minutos. À mistura, com agitação, foi adicionado dihidrocloreto de 3H-espiro{furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin}-3-ona (0,47 g, 1,0 mmol), seguido de N,N-Diisopropiletilamina (0,55 ml, 3,2 mmol). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente *overnight*. Então a reação foi neutralizada com água, e a mistura de reação foi extraída com acetato de etilo. O extrato foi lavado com solução saturada de KH₂PO₄ (x2), água (x1), solução saturada de NaHCO₃ (x2), água (x1) e salmoura (x1) sucessivamente; depois secada com Na₂SO₄; e então filtrada. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi adicionalmente seco sob vácuo elevado, e o produto desejado foi obtido (0,43 g).

Passo 2.

Uma mistura de 1'-{[1-(4-hidróxifenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro{furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin}-3-ona (15 mg, pureza: 80%, 0,034 mmol), (2-iodoetil)-benzeno (12 mg, 0,05 mmol), e iodeto de tetra-n-butilamônio (1 mg, 0,003 mmol), e carbonato de cézio (28 mg, 0,086 mmol) em dimetilsulfóxido (0,3 ml) foi agitado à temperatura ambiente *overnight*. Então o produto desejado foi obtido a partir da mistura por HPLC-prep. (0,24 mg). LC/MS: m/z 455,1 ($M+H^+$); 477,0 ($M+Na^+$)

Exemplo 105

1'-{[1-{4-[(1-Metilciclopropil)metóxi]fenil}ciclopropil]-carbonil}-3H-espiro{furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin}-3-ona

1'-{[1-(4-Hidróxifenil)ciclopropil]-carbonil}-3H-espiro{furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin}-3-ona (8,2 mg, 0,023 mmol), trietilamina (3,6 μ l, 0,026 mmol), trifenilfosfina (15 mg, 0,056 mmol), e diisopropil azodicarboxilato (11 μ l, 0,056 mmol) foram misturados em tetrahidrofurano (0,2 ml) à temperatura ambiente durante 10 minutos. À mistura, com agitação, foi adicionado (1-metilciclopropil)metanol (4,8 mg, 0,056 mmol). A mistura resultante foi então agitada à temperatura ambiente *overnight*. O produto desejado foi obtido a partir da mistura por HPLC-prep. (5,8 mg, 59%). LC/MS: m/z 419,1 ($M+H^+$).

Exemplo 106

1'-{[1-{4-[(2-Fluorobenzil)oxi]fenil}ciclopropil]carbonil}-3H-espiro{furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin}-3-ona.

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 104. LC/MS: m/z 459,2 ($M+H^+$); 481,3 ($M+Na^+$).

Exemplo 107

1'-{[1-{4-(Quinolin-2-ilmetóxi) fenil}ciclopropil]carbonil}-3H-espiro{furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin}-3-ona

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 104. LC/MS: m/z 492,3 (M+H⁺); 514,2 (M+Na⁺).

Exemplo 108

1'-{[1-{4-(3-fluorobenzil)oxi}fenil}ciclopropil]carbonil]-3H-espiro{furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin}-3-ona

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 104. LC/MS: m/z 459,2 (M+H⁺); 481,1 (M+Na⁺).

Exemplo 109

1'-({1-[4-(1,3-Benzotiazol-2-ilmetóxi) fenil]ciclopropil}-carbonil)-3H-espiro{furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin}-3-ona

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 104. LC/MS: m/z 498,2 (M+H⁺); 520,1 (M+Na⁺).

Exemplo 110

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 104. LC/MS: m/z 577,2 (M+H⁺); 599,2 (M+Na⁺).

Exemplo 111

1'-[(1-{4-(2-(4-Fluorofenil)etóxi}fenil}ciclopropil)-carbonil]-3H-espiro{furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin}-3-ona:

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 104. LC/MS: m/z 473,2 (M+H⁺); 495,1 (M+Na⁺).

Exemplo 112

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 104. LC/MS: m/z 466,2 (M+H⁺); 488,2 (M+Na⁺).

Exemplo 113

1'-{[1-(4-Fenóxifenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro{furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin}-3-ona

Uma mistura de ácido 1-(4-fenóxifenil)ciclopropanocarboxílico (15 mg, 0,059 mmol), dihidrocloreto de 3H-espiro{furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin}-3-ona (16 mg, 0,059 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-ilóxitris(dimetilamino)fosfônio (27,4 mg, 0,062 mmol), e N,N-diisopropiletilamina (36 µl, 0,21 mmol) em N,N-dimetilformamida (1 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. O produto desejado foi então obtido a partir da mistura por HPLC-prep. (6,2 mg, 25 %). LC/MS: m/z 427,1 (M+H⁺); 449,1 (M+Na⁺).

Exemplo 114

(1R)-1'-({1-[4-(Piridin-4-ilmetóxi)fenil]ciclopropil}-carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona:

Passo 1.

Uma mistura de ácido 1-(4-hidróxifenil)ciclopropanocarboxílico (0,20 g, 1,1 mmol), ácido [(1S,4R)7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2,2,1]hept-1-il]metanosulfônico - (1R)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona sal (0,047 g, 1,1 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-ilóxitris(dimetilamino)fosfônio (0,55 g, 1,2 mmol), e N,N-diisopropiletilamina (0,49 ml, 2,8 mmol)

em cloreto de metileno (3 ml) foi agitada à temperatura ambiente *overnight*. Então a mistura foi neutralizada com água, e a mistura de reação foi extraída com acetato de etilo. O extrato foi lavado com solução aquosa de HCl 1N (x2), água e salmoura sucessivamente; depois secada com Na₂SO₄; e então filtrada. O filtrado foi concentrado para produzir o produto desejado (0,35 g, rendimento: 89 %).

Passo 2.

Uma mistura de (1R)-1'-{[1-(4-hidróxifenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (15 mg, 0,043 mmol), hidrobrometo de 4-(bromometil)piridina (13 mg, 0,052 mmol), carbonato de sódio (56 mg, 0,17 mmol), e iodeto de tetra-n-butilamônio (1,6 mg, 0,004 mmol) em dimetilsulfóxido (0,3 ml) foi agitada à temperatura ambiente *overnight*. Então o produto desejado foi obtido por HPLC-prep. (10,0 mg, rendimento: 53%). LC/MS: m/z 441,1 (M+H⁺); 463,1 (M+Na⁺).

Exemplo 115

(1R)-1'-({1-[4-(piridin-1-ilmetóxi)fenil]ciclopropil}-carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 114. LC/MS: m/z 441,2 (M+H⁺); 463,3 (M+Na⁺).

Exemplo 116

(1R)-1'-{[1-(4-Piridin-4-ilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Passo 1.

Uma mistura de ácido 1-(4-bromofenil)ciclopropano carboxílico (1,0 g, 4,1 mmol), ácido [(1S,4R)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2,2,1]hept-1-il]metanosulfônico - (1R)-3H-

espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (1:1) sal (1,7 g, 4,1 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-ilóxitris(dimetilamino)fosfônio, (1,8 g, 4,1 mmol), e N,N-diisopropiletilamina (1,8 ml, 10 mmol) em cloreto de metileno (7 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. Então a mistura foi diluída com acetato de etilo. A solução resultante foi lavada com solução saturada de KH_2PO_4 (x2), água, solução saturada de NaHCO_3 , água e salmoura sucessivamente; depois secada com Na_2SO_4 ; e então filtrada. O filtrado foi concentrado para originar o produto (1,5g).

Passo 2.

Uma mistura de (1R)-1'-{[1-(4-bromofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (25mg, 0,061 mmol), 4-(tributilestanil)piridina (24 mg, 0,067 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (3 mg, 0,003 mmol), tri-tertbutilfosfina (1,5 mg, 0,007 mmol), e fluoreto de potássio (12mg, 0,20 mmol) em tetrahidrofurano (0,3 ml) foi irradiado por micro-ondas a 90°C durante 15 minutos. Então o produto desejado foi obtido a partir da mistura por HPLC-prep. (3,2 mg, rendimento: 13 %). LC/MS: m/z 411,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); 433,0 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Exemplo 117

(1R)-1'-{[1-(4-ciclopropilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 116. LC/MS: m/z 374,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); 396,1 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Exemplo 118

(1R)-1'-{[1-(2-Fluoro-4-piridin-2-ilfenil)ciclopropil]-carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Passo 1.

Uma mistura de ácido 1-(4-cloro-2-fluorofenil)ciclopropanocarboxílico (0,15g, 0,7 mmol), ácido [(1S,4R)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2,2,1]hept-1-il]metanosulfônico - (1R)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona(1:1) sal (0,29 g, 0,7 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-ilóxitris(dimetilamino)fosfônio (0,34 g, 0,77 mmol), e N,N-diisopropiletilamina (0,43 ml, 2,4 mmol) em N,N-dimetilformamida (2,0 ml) foi agitada à temperatura ambiente *overnight*. A mistura foi então diluída com acetato de etilo. A solução resultante foi lavada com solução saturada de NaHCO³, água, solução de HCl 1N, água e salmoura sucessivamente; depois secada com Na₂SO₄; e então filtrada. O filtrado foi concentrado para originar o produto desejado (275 mg).

Passo 2.

Uma mistura de (1R)-1'-{[1-(4-Cloro-2-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (20 mg, pureza: 80%, 0,04 mmol), 2-(tributilestanil)-piridina (17 mg, 0,046 mmol), Tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (2 mg, 0,002 mmol), tritert-butilfosfina (0,8 mg, 0,004 mmol), e carbonato de sódio (16 mg, 0,05 mmol) em 1,4-dioxano (0,5 ml) foi irradiada por micro-ondas a 100°C durante 30 minutos. O produto foi obtido a partir da mistura por HPLC-prep. LC/MS: *m/z* 429,2 (M+H⁺); 451,1 (M+Na⁺).

Exemplo 119

(1R)-1'-[(1-{4-[(E)-2-(4-Metilfenil)vinil]fenil}-ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Uma mistura de (1R)-1'-{[1-(4-bromofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (25 mg, 0,061 mmol), ácido [(E)-2-(4-metilfenil)vinil]borónico (11 mg, 0,067 mmol), tri-tertbutilfosfina (1,5 mg, 0,007 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (3 mg, 0,003 mmol); fluoreto de potássio (12 mg, 0,2 mmol) em tetrahidrofurano (0,4 ml) foi irradiada por micro-ondas a 90°C durante 20 minutos. O produto desejado foi obtido a partir da mistura por HPLC-prep. (13,7 mg, rendimento: 50%). LC/MS: m/z 450,2 ($M+H^+$); 472,2 ($M+Na^+$).

Exemplo 120

(1R)-1'-({1-[4-(2-Piridin-2-iletóxi)fenil]ciclopropil}-carbonil)-3H-espiro(2-benzofuran-1,3'-pirrolidin)-3-ona

(1R)-1'-{[1-(4-Hidróxifenil)-ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (15 mg, 0,043 mmol), diisopropil azodicarboxilato (20 μ l, 0,10 mmol), e trifenilfosfina (24 μ l, 0,10 mmol) foram misturados em tetrahidrofurano (0,2 ml) à temperatura ambiente durante 5 minutos. À mistura, com agitação, foi adicionado 2-(2-piridil)etanol (13 mg, 0,10 mmol). A mistura resultante então foi agitada à temperatura ambiente *overnight*. Então o produto desejado foi obtido a partir da mistura por HPLC-prep. (6,4 mg, rendimento: 33%). LC/MS: m/z 455,2 ($M+H^+$).

Exemplo 121

1'-({1-(4-(2-Piridin-2-iletóxi)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 105. LC/MS: m/z

Exemplo 122

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

Uma mistura de catalizador POPd1 (CombiPhos Catalysts, Inc) (2 mg), (1-)-1'-{[1-(4-bromofenil)ciclopropil]-carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (15 mg, 0,036 mmol), 4-vinilpiridina (19 mg, 0,18 mmol), carbonato de potássio (5,5 mg, 0,04 mmol) em N,N-dimetilformamida (0,3 ml) foi irradiada por micro-ondas a 135°C durante 30 minutos. Então o produto desejado foi obtido a partir da mistura por HPLC-prep. seguida por HPLC quiral (13 mg, 82 %). LC/MS: m/z 437,2 ($M+H^+$); 459,2 ($M+Na^+$),

Exemplo 123

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

Passo 1a: Síntese de ácido 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxílico

2-(4-Bromofenil)acetonitrilo (10,0 g, 0,0510 mol), 1-Bromo-2-cloro-etano (5,5 mL, 0,066 mol) e cloreto de benziltriethylamônio (200 mg, 0,001 mol) foram adicionados a um frasco com agitação vigorosa, então 19,4 M de hidróxido de sódio em água (18,4 mL) foi adicionado gota-a-gota. A mistura foi agitada a 4 °C *overnight*. A mistura de reação foi diluída com água e extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa de HCL 1N e salmoura sucessivamente; depois secada com $MgSO_4$; e então concentrada. A uma mistura contendo o resíduo acima referido (6,0 g, 0,027 mol) e 19,4 M de hidróxido de sódio em água (5,6 mL) foi adicionado 1,2-etanodiol (60 mL, 1 mol). A mistura resultante foi sujeita a refluxo a 120 Celsius durante 20 horas. A mistura de reação foi arrefecida até à temperatura ambiente, depois vertida em água e a mistura resultante foi extraída com éter. A fase

aquosa foi acidificada com solução aquosa de HCl e extraída com acetato de etilo. Então a fase contendo acetato de etilo foi lavada com salmoura, depois secada com MgSO₄, e então concentrada para originar o composto desejado. MS (ESI): 241,0 (M+H⁺).

Passo 1b: Síntese de (1R)-1'-{[1-(4-bromofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

A uma solução de ácido 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxílico (1,0 g, 0,0041 mol) em N,N-dimetilformamida (5 mL, 0,06 mol) foi adicionado ácido [(1S,4S)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2,2,1]hept-1-il) metanosulfônico - (1R)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (1:1) (1,75 g, 0,00415 mol). A solução foi arrefecida a 0 °C, e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-ilóxitris(dimetilamino)fosfônio (2,02 g, 0,00456 mol) foi adicionado. Após agitação durante aproximadamente 3 minutos, N,N-diisopropiletilamina (2,17 mL, 0,0124 mol) foi adicionada à mistura. A solução resultante foi agitada a 0°C por 20 minutos, e depois à temperatura ambiente *overnight*.

Então a solução foi vertida numa solução aquosa saturada de NaHCO₃, e a mistura foi extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (x3), água e salmoura sucessivamente; depois secada com MgSO₄; e então concentrada. O resíduo foi sujeito a cromatografia *flash* em coluna de sílica gel com 50% AcOEt em hexanos para originar o composto desejado. MS (ESI): 414,0,0 (M+H⁺), 412,00 (M-H⁺).

Passo 1c: (1R)-1'-([1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

A uma solução de (1R)-1'-{[1-(4-bromofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (20 mg, 0,00005 mol) em tetrahidrofurano (1,0 mL, 0,012 mol) foram adicionados 3,5-Dimetil-4-(4,4,5,5-tetraMetil-1,3,2-dioxaborolan2-il)isoxazolo (11,9 mg, 0,0000534 mol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (0,2 mg, 0,0000002 mol), tri-tertbutilfosfina (0,12 mg, 5,8E-7 mol) e fluoreto de potássio (9,3 mg, 0,00016 mol), e a mistura resultante foi aquecida a 150 Celsius sob micro-ondas por 50 minutos. A mistura então foi arrefecida até à temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi diluído com metanol, e o composto desejado foi obtido por HPLC-prep. de fase reversa. MS (ESI): 429,2 (M+H+).

Exemplo 124

(1R)-1'-({1-(4-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)fenil)ciclopropil}carbonil)-3H-espiro(2-benzofuran-1,3'-pirrolidin)-3-ona

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Passo 1c do Exemplo 123. MS (ESI): 414,1 (M+H⁺)

Exemplo 125

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Passo 1c do Exemplo 123. MS (ESI): 488,1 (M+H⁺).

Exemplo 126

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

A uma solução de 1'-{[1-(4-bromofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-

ona (30 mg, 0,00007 mol), 3-Metil-1H-pirazolo (7,15 mg, 0,0000871 mol) em tolueno (0,5 mL, 0,005 mol) e N,N-dimetilformamida (0,5 mL, 0,006 mol) foram adicionados (1S,2S)-N,N'-dimetilciclohexanol,2-diamina (2,1 mg, 0,000014 mol), iodeto de cobre (I) (1 mg, 0,000007 mol), e carbonato de potássio (21,1 mg, 0,000152 mol). A mistura foi aquecida a 150 Celsius sob micro-ondas por 60 minutos. Então a mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi diluído com metanol, e o composto desejado foi obtido por HPLC-prep. de fase reversa. MS (ESI): 415,1 (M+H⁺).

Exemplo 127

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 126. MS (ESI): 469,1 (M+H⁺).

Exemplo 128

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 126. MS (ESI): 415,1 (M+H⁺)

Exemplo 129

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

A uma solução de 1'-([1-(4-bromofenil)ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona (30 mg, 0,00007 mol), 1H-indazolo (10,3 mg, 0,0000871 mol) em tolueno (1 mL, 0,01 mol) foram adicionados (1S-2S)-N,Nt-

dimetilciclohexano-1,2-diamina (2,1 mg, 0,000014 mol), iodeto de cobre (I) (1 mg, 0,000007 mol), e fosfato de potássio (32,4 mg, 0,000152 mol) num tubo selado. A mistura foi sujeita a micro-ondas a 150 Celsius por 60 minutos. Então a mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi diluído com metanol, e o composto desejado foi obtido por HPLC-prep. de fase reversa. MS (ESI): 451,1 (M+H⁺). Os enantiómeros foram separados por HPLC quiral.

Exemplo 130

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

A uma solução de 1'-{[1-(4-bromofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona (30 mg, 0,00007 mol), 1H-Imidazolo, 2-metil(7,15 mg, 0,0000871 mol) em N,N-dimetilformamida (1 mL, 0,01 mol) foram adicionados (1S,2S)-N,N'-dimetilciclohexano1,2diamina (2,1 mg, 0,000014 mol), iodeto de cobre (I) (1 mg, 0:000007 mol), e carbonato de sódio (49,7 mg, 0,000152 mol). A mistura foi sujeita a micro-ondas a 200 Celsius por 60 minutos. Então a mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi acidificado usando TFA e agitado por 30 minutos, então diluído com metanol e purificado por HPLC-prep. de fase reversa seguida por HPLC quiral para gerar o composto desejado. MS (ESI): 451,1 (M+H⁺).

Exemplo 131

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 130. MS (ESI): 415,1 (M

+H⁺)

Exemplo 132

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 129. MS (ESI): 401,1 (M+H⁺)

Exemplo 133

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

Passo 1a: ácido 1-[4-(1-hidróxiciclopentil) fenil] ciclopropanocarboxílico

Uma solução de ácido 1-(4-bromofenil)ciclopropano carboxílico (600,0 mg, 0,002489 mol) em tetrahidrofurano (20 mL, 0,2 mol) foi arrefecida abaixo de -20 Celsius sob atmosfera N₂, e 1,0 M of dibutilmagnésio em heptano (1,3 mL) foi lentamente adicionada à solução enquanto se manteve a temperatura abaixo de -20 Celsius. Então n-butil-lítio (2,5 M em hexano, 1,1 mL) foi lentamente adicionado à lama enquanto se manteve a temperatura abaixo de -20 Celsius com agitação constante. Após a mistura ser agitada a -20 Celsius por 1 hora, uma solução de ciclopentanona (0,264 mL, 0,00299 mol) em THF (20,0 mL) foi adicionada à mistura. Então após agitação a -20 Celsius por 1 hora, a reação foi neutralizada com cloreto de amônio e a mistura de reação foi extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com salmoura, depois secada com Na₂SO₄, e então filtrada. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi sujeito a cromatografia *flash* em coluna de sílica gel com 30% acetato de etilo em hexanos para gerar o composto desejado. MS (ESI): 229,1 (M-OH⁺), 269,1 (M+Na⁺).

Passo *1b:* *(1R)-1'-({1-[4(1-hidróxiciclopentil)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona*

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para Passo Ib do Exemplo 123. MS (ESI): 400,1 (M-OH)

Exemplo 134

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

Passo *1a:* *ácido* *1-(4-ciclopentilfenil)ciclopropanocarboxílico*

A mistura de ácido 1-[4-(1-hidróxiciclopentil)fenil]ciclopropanocarboxílico (120 mg, 0,00049 mol), trietilsilano (389 µL, 0,00244 mol) e TFA 0,3 mL foi agitada à temperatura ambiente *overnight*. A mistura foi concentrada para gerar o produto desejado. MS (ESI): 231,1 (M+H+).

Passo *1b:* *(1R)-1'-{[1-(4-ciclopentilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona*

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para Passo 1b do Exemplo 123. MS (ESI): 403,1 (M+H+).

Exemplo 135

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 133, MS (ESI): 401,1 (M-OH)

Exemplo 136

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 133. MS (ESI): 404,3 (M+H+).

Exemplo 137

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 133. MS (ESI): 387,2 (M-OH⁺), 405,2 (M+H⁺).

Exemplo 138

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 134. MS (ESI): 419,1 (M+H⁺).

Exemplo 139

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 134. MS (ESI): 389,0 (M+H⁺).

Exemplo 140

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 133. MS (ESI):

434,0 (M+H⁺) .

Exemplo 141

**(1R)-1'-({1-[4-(4-Hidróxitetrahydro-2H-piran-4-il) fenil]
ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-
pirrolidin]-3-ona**

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 133. MS . (ESI): 417 (M-OH⁺), 435,0 (M+H⁺) .

Exemplo 142

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

Passo 1. Metil 1-fenilciclopropanocarboxilato

Iodeto de metilo (2,8 mL, 45,0 mmol) foi adicionado a uma mistura de ácido 1-fenilciclo-propanocarboxílico (4,9 g, 30,0 mmol) e carbonato de potássio (8,3 g, 60,0 mmol) em DMF (50 mL) à temperatura ambiente e a mistura de reação foi agitada por 1 h. Então a mistura de reação foi diluída com dietil éter. A mistura resultante foi lavada com água (x2) e salmoura sucessivamente, então secada e concentrada para gerar o produto desejado.

Passo 2. Metil 1-[4-(Cloroacetil)fenil]ciclopropanocarboxilato

Tricloreto de alumínio (7,9 g, 60,0 mmol) foi adicionado em porções a uma mistura de metilfenilciclopropanocarboxilato (3,5 g, 20,0 mmol) e cloreto de cloroacetil (2,0 mL, 26,0 mmol) em dissulfido de carbono (40,0 mL) a 15-25 °C. A mistura de reação foi agitada por 2 horas à temperatura ambiente. Então a mistura foi vertida numa solução concentrada de HCl (10,0 mL) em gelo (100 g). A mistura resultante foi extraída com dietil éter várias vezes. A

fase orgânica combinada foi lavada com salmoura, então secada e concentrada. O produto bruto foi purificado por CombiFlash usando hexano/acetato de etilo.

Passo 3. Metil 1-[4-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)fenil]ciclopropanocarboxilato

Uma mistura de metil 1-[4-(Cloroacetil)fenil]ciclopropanocarboxilato (0,30 g, 1,2 mmol) e tioureia (0,18 g, 2,4 mmol) em etanol (5,0 ml) foi sujeita a refluxo *overnight*. A mistura de reação foi diluída com acetato de etilo e lavada com NaHCO₃ saturado e salmoura sucessivamente; então seca; e então concentrada. O resíduo foi triturado com éter seguido por filtração para gerar o produto. LC/MS: 275,1 (M+H⁺).

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

Hidróxido de lítio monohidratado (0,4 g, 5,8 mmol) foi adicionado a uma mistura de metil 1-[4-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)fenil]ciclopropanocarboxilato (0,2 g, 0,73 mmol) em THF (3,0 ml) e água (1,0 mL), e a mistura resultante foi sujeita a refluxo por 30 minutos. Então a mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi acidificado (pH = ~3) por solução aquosa de HCl 1N. O precipitado separado foi filtrado e lavado com água para gerar o produto desejado. LC/MS: 261,0 (M+H)⁺.

Passo 5. N,N-Diisopropiletilamina (50 µL, 0,3 mmol) foi adicionado a uma mistura de ácido 1-[4-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)fenil]ciclopropanocarboxílico (26,0 mg, 0,1 mmol), (1S)-(+)-10-ácido canforsulfônico-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (1:1) (42,1 mg, 0,01 mmol) e BOP (57,0 mg, 0,13 mmol) em DMF (0,5 mL) à temperatura ambiente, e a mistura de reação foi agitada por cerca de 5

horas (o término da reação foi determinado por HPLC). O produto bruto foi purificado por HPLC-prep. LC/MS: 432,1 (M+H⁺).

Exemplo 143

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 142. LC/MS: 431,1 (M+H⁺).

Exemplo 144

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 142. LC/MS: 445,2 (M+H⁺).

Exemplo 145

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 142. LC/MS: 433,2 (M+H⁺).

Exemplo 146

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para o Exemplo 142. LC/MS: 432,1 (M+H⁺).

Exemplo 147

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

Nitrito de isoamil (10,0 µL) foi adicionado a uma solução de (1R)-1'-({1-[4-(2-amina1,3-tiazol-4-il) fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-

pirrolidin]-3-ona (25,0 mg, 0,06 mmol) em 1,4-dioxano (1,0 mL), e a mistura de reação foi agitada a 80 °C por 2 horas. Então o solvente da mistura foi removido e o produto bruto foi purificado por HPLC-prep. LC/MS: 417,1 ($M+H^+$).

Exemplo 148

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

Passo 1. Ácido 1-(4-Clorofenil)-3-(metóximetóxi)ciclobutanocarboxílico.

Uma solução de 1-(4-clorofenil)-3-(metóximetóxi)ciclobutanocarbonitrilo, KOH, e etilenoglicol foi aquecida a 198 °C por 6 h e então arrefecida à temperatura ambiente. A mistura de reação foi lavada com éter (2 x 10 mL) e então a solução aquosa foi acidificada (pH 3-4) com 4 M HCL (5 mL). A mistura aquosa resultante então foi extraída com éter (2 x 20 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram secadas com $MgSO_4$, filtradas e concentradas para gerar 0,618g de um óleo castanho (a reação foi monitorizadas através do consumo do material inicial por TLC). A identificação do produto foi confirmada por 1H NMR e LCMS. LC/MS: 271,1 ($M+H^+$).

Passo 2.

A uma solução de ácido 1-(4-clorofenil)-3-(metóximetóxi)ciclobutanocarboxílico em cloreto de metileno foi adicionado DIEA, e a mistura foi agitada por 10 minutos. Então BOP foi adicionado e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente *overnight*. O término da reação foi determinado por LCMS. A mistura de reação então foi vertida sobre uma solução aquosa saturada de $NaHCO_3$ e a mistura resultante foi extraída com CH_2Cl_2 (2x). As camadas orgânicas combinadas foram secadas com $MgSO_4$, então

filtradas e depois concentradas em vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna *flash* com MeOH/CH₂Cl₂ (1%,3%,5%,7%) para gerar o produto desejado (24,1 mg). A identificação do produto foi confirmada por LCMS e ¹H NMR. LC/MS: 401,2 (M+H⁺).

Exemplo 149

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para those em Exemplo 148. LC/MS: 435,1 (M+H⁺).

Exemplo 150

1'-{[trans-1-(4-Clorofenil)-3-hidróxiciclobutil) carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Passo 1. Ácido trans-1-(4-Clorofenil)-3-hidróxiciclobutanocarboxílico

O aldeído correspondente foi dissolvido em t-BuOH/THF/2-metilbut2-eno e a mistura foi agitada à temperatura ambiente. Uma solução de clorito de sódio e dihidrogenofosfato de sódio em água foi adicionado à mistura com agitação. A mistura resultante foi agitada por 2 horas, então os componentes voláteis foram removidos da mistura. O resíduo foi acidificado (a pH 2) com solução aquosa de HCL 1N. A mistura resultante foi então extraída com EtOAc (3x). A fase orgânica combinada foi secada com MgSO₄, então filtrada e concentrada para gerar o ácido carboxílico desejado.

Passo 2.

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 4. LC/MS: 398,9 (M+H⁺).

Exemplo 151

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 150 começando com o aldeído correspondente. LC/MS: 400,1 (M+H⁺).

Exemplo 152

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 150 começando com o aldeído correspondente e hidrocloreto DE 3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidina]. LC/MS: 386,1 ((M+H⁺)).

Exemplo 153

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 150 começando com o aldeído correspondente e hidrocloreto de 7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona. O composto foi purificado por HPLC-prep. LC/MS: 401,1 (M+H⁺).

Exemplo 154

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 153. LC/MS: 401,1 (M+H⁺).

Exemplo 155

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo

ao descrito para o Exemplo 1. LC/MS: 341,1 (M+H⁺).

Exemplo 156

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

A uma solução de piperidina, 2,2,6,6-tetrametil, (1,20 mL, 0,00713 mol) em tetrahidrofurano (30 mL, 0,4 mol) a -75 graus Celsius foi adicionado 2,5 M de n-butil-lítio em hexano (3,8 mL), e a mistura foi agitada por 15 minutos. Então uma suspensão de ácido 2-piridinocarboxílico (0,292 g, 0,00238 mol) em THF foi adicionado e a mistura resultante foi então agitada a -75 graus Celsius por 10 minutos e então a 0 °C por 1 hora. Uma solução de 1'-{[1-(4-clorofenil)ciclobutil]carbonil}pirrolidin-3-ona (550 mg, 0,0020 mol) em THF (2 mL) foi adicionada à mistura acima referida, e a mistura resultante foi agitada a 0 graus Celsius por 20 minutos e então a 0 °C por 1 hora. A mistura de reação foi acidificada (a pH ~1) usando uma solução aquosa de HCl 6M e agitada à temperatura ambiente *overnight*. A mistura de reação então foi neutralizada (a pH ~7), extraída com AcOEt. A fase orgânica foi lavada com salmoura, depois secada com MgSO₄, e concentrada. O produto bruto foi purificado por Combiflash e então os enantiômeros foram separados usando uma coluna quiral. LC/MS: 383,1 (M+H⁺).

Exemplo 157

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

Passo 1. 1'-{[1-(4-Bromofenil)ciclobutil]carbonil}-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 90. LC/MS: 429,1 e 427,1 (M+H⁺).

Passo 2.

A uma solução de 1'-{[1-(4-bromofenil)ciclobutil]carbonil}-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona (30 mg, 0,00007 mol), e 1H-benzimidazolo (0,010 g, 0,000087 mol) em tolueno (0,5 mL, 0,005 mol) e N,N-dimetilformamida (0,5 mL, 0,006 mol), foram adicionados (1S,2S)-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (2,1 mg, 0,000014 mol), iodeto de cobre (I) (1 mg, 0,000007 mol), e carbonato de potássio (21,1 mg, 0,000152 mol), e a mistura foi agitada a 120°C *overnight*. A mistura de reação foi então filtrada e o filtrado foi diluído com metanol. O produto foi purificado usando HPLC-prep. seguida por HPLC quiral. LC/MS: 465,2 (M+H)+.

Exemplo 158

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 157, com a exceção de que a reação foi aquecida a 200°C por 1h no micro-ondas. LC/MS: 483,2 (M+H⁺).

Exemplo 159

(1R)-1'-({1-[4-(1H-Benzimidazol-1-il)fenil]ciclobutil} carbonil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 157. LC/MS: 465,2 (M+H⁺).

Exemplo 160

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

Passo 1. (1R)-1'-{[1-(4-bromofenil)ciclobutil]carbonil}-3H-

espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 116. LC/MS: 426,1 e 428,1 (M+H⁺).

Passo 2.

A uma solução de (1R)-1'-{[1-(4-bromofenil)ciclobutil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (20,7 mg, 0,000485 mol) e oxazolidin-2-ona (12,7 mg, 0,000146 mol) tolueno recentemente destilado (0,34 mL, 0,0032 mol), foram adicionados tris(dibenzilideno acetona)dipaládio (0) (4,4 mg, 0,0000048 mol), tri-tertbutilfosfina (2,0 mg, 0,0000097 mol) e carbonato de sódio (15,8 mg, 0,0000485 mol), e a mistura foi aquecida a 50 °C *overnight*. A mistura de reação então foi arrefecida à temperatura ambiente, filtrada sob celite e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por HPLC-prep.. LC/MS (M+H⁺).433,2.

Exemplo 161**(1R)-1'-[(1-Piridin-4-ilciclobutil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Hidróxido de lítio, monohidratado (0,013 g, 0,00031 mol) foi adicionado a uma solução de etil 1-Piridin-4-ilciclobutanocarboxilato (32 mg, 0,00016 mol) em tetrahidrofurano (1,6 mL, 0,020 mol) e água (0,3 mL, 0,02 mol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente até que a reação estivesse finalizada. A mistura foi acidificada (a pH = 5) com HCl 4 M (75 µl) e concentrada para gerar o ácido carboxílico. Então ácido [(1R,4S)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2,2,1]hept-1-il]metanosulfônico - (1R)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-onan(1:1) (0,033 g, 0,000078 mol) e hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-ilóxi)tripirrolidinofosfônio (0,041 g, 0,000078 mol) foram

adicionados ao produto bruto acima referido do ácido carboxílico, seguido por 4-metilmorfolina (6,0 µL, 0,00055 mol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. O produto bruto foi purificado por LCMS-prep. LC/MS: 349,1 ($M+H^+$).

Exemplo 162

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 122 usando ácido 4-piridinil borónico e o brometo de aril correspondente. LC/MS: m/z 425,2 ($M+H^+$); 447,2 ($M+Na^+$).

Exemplo 163

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

Passo 1. Etil 1-(6-cloropiridin-3-il)ciclopropano carboxilato

Hidrido de sódio (60% em óleo mineral, 0,60 g, 15 mmol) foi adicionado a uma solução de etil (6-cloropiridin-3-il)acetato (1,0 g, 0,0050 mol) em N,N-dimetilformamida (10 mL, 0,1 mol) à temperatura ambiente sob uma atmosfera de azoto. Após 30 minutos, 1-Bromo-2-cloro-etano (0,84 mL, 0,010 mol) foi adicionado à mistura a 0 °C. A mistura de reação foi agitada a 35°C por 4 horas e então à temperatura ambiente *overnight*. A mistura foi vertida numa mistura de gelo-água (50ml) e EtOAc (50 ml) e a mistura resultante foi acidificada (a pH 2) por adição lenta de HCl 6 N. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada sucessivamente com água e salmoura, secada com MgSO₄ e concentrada. O resíduo foi sujeito a cromatografia por

combiflash (acetato de etilo em hexanos: 80%, em sílica gel) para gerar o produto desejado. LC/MS: 226,0 e 228,0 (M+H⁺).

Passo 2. tert-Butil 4-{5-[1-(etóxicarbonil)ciclopropil]piridin-2-il}piperazina-1-carboxilato

Uma mistura de etil 1-(6-cloropiridin-3-il)ciclopropanocarboxilato (225,7 mg, 0,001000 mol) e tert-butil piperazina-1-carboxilato (3,0 eq.) foi aquecida a 130 °C por 6 h. Após arrefecimento, a mistura foi sujeita a cromatografia *flash* numa coluna de sílica gel para gerar o produto desejado. LC/MS: 376,5 (M+H⁺).

Passo 3. tert-Butil 4-[5-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]piperazina-1-carboxilato

A uma solução de *tert-Butil 4-{5-[1-(etóxicarbonil)ciclopropil]piridin-2-il}-piperazina-1-carboxilato* (113 mg, 0,000300 mol) em THF (1,00 mL) e água (1,00 mL) e metanol (1,00 mL) foi adicionado hidróxido de lítio em água (2,00 M, 0,500 mL). A mistura foi irradiada sob micro-ondas a 100°C por 30 minutos, e então foi neutralizada com HCl 2M (0,50 mL). A mistura foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em DMF (3,0 mL). À solução foram adicionados ácido [(1S)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2,2,1]hept-1-il]metanosulfônico - (1R)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (1:1) (164 mg, 0,000390 mol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-ilóxitris(dimetilamino)fosfônio (146 mg, 0,000330 mol) e 4-metilmorfolina (160 µL, 0,0014 mol). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas. A mistura de reação então foi acidificada (a pH = 2,0) com TFA e

diluída com DMF (2,0 mL). A solução foi purificada por HPLC-prep. para originar o produto desejado. LC/MS: 519,6 (M+H⁺).

Passo 4. N,N-Dimetil-4-[5-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]piperazina-1-carboxamida

A uma solução de tert-Butil 4-[5-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]piperazina-1-carboxilato (10,4 mg, 0,0000200 mol) foi adicionado cloreto de hidrogénio em 1,4-dioxano (4,0 M, 20,0 µl), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. O solvente da mistura então foi evaporado, e ao resíduo resultante foram adicionados acetonitrilo (1,00 mL, 0,0191 mol), N,N-diisopropiletilamina (20,0 µL, 0,000115 mol), e cloreto de N,N-dimetilcarbamoil (4,8 µL, 0,000052 mol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos, então acidificada (pH = 2,0) com TFA, e depois diluída com metanol (0,8 mL). A solução resultante foi purificada por HPLC-prep. para originar o produto desejado. LC/MS: 490,6 (M+H⁺).

Exemplo 164

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 163 com a exceção de que cloreto de N,N-dimetilcarbamoil foi substituído por cloreto de metanosulfonil no Passo 4. LC/MS: 497,6 (M+H⁺).

Exemplo 165

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 163 . (Passos 1-3). LC/MS: 513,6 (M+H⁺) .

Exemplo 166

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 163 (Passos 1-3). LC/MS: 440,5 (M+H⁺) .

Exemplo 167

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 163 (Passos 1-3). LC/MS: 420,5 (M+H⁺) .

Exemplo 168

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 163 (Passos 1-3). LC/MS: 461,5. (M+H⁺) .

Exemplo 169

**(1R)-1'-({1-[6-(1,3-Dihidro2H-isoindol-2-il)piridin-3-il]
ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 163 (Passos 1-3). LC/MS: 452,5 (M+H⁺) .

Exemplo 170

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 163 (Passos 1-3). LC/MS: 466,5 (M+H⁺).

Exemplo 171

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 163 (Passos 1-3). LC/MS: 420,1 (M+H⁺).

Exemplo 172

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 163 (Passos 1-3). LC/MS: 434,1 (M+H⁺).

Exemplo 173

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

Passo 1. (1R)-1'-([1-(6-Cloropiridin-3-il)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona 4-Metilmorfolina (790 µL, 0,0072 mol) foi adicionada a uma mistura de ácido 1-(6-Cloropiridin-3-il)ciclopropanocarboxílico (1,8 mmol, 0,0018 mol), ácido [(1R,4S)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2,2,1]hept-1-il]metanosulfônico - (1R)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (1:1) (760 mg, 0,0018 mol) (preparado por

métodos descritos no Exemplo 96, Passos 1-2), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-ilóxi)tripirrolidino-fosfônio (984 mg, 0,00189 mol), ou hexafluorofosfato de benzotriazol-1-ilóxitris(dimetilamino)fosfônio (836 mg, 0,00189 mol) em N,N-dimetilformamida (10 mL, 0,1 mol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. O produto bruto foi purificado por LCMS-prep. LC/MS: 369,1 (M+H⁺).

Passo 2.

Carbonato de sódio (12,7 mg, 0,000120 mol) em água (0,100 mL) foi adicionado a uma mistura de (1R)-1'-{(1-(6-cloropiridin-3-il)ciclopropil)carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (22,1 mg, 0,0000600 mol), ácido [4-(acetilamino)fenil]borônico (10,7 mg, 0,0000600 mol) e tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0) (2,14 mg, 1,86 x 10⁻⁶ mol) em tolueno (200,00 -L, 0,0018776 mol) e etanol (100,00 -L, 0,0017127 mol). A mistura resultante foi irradiada por micro-ondas a 120°C por 15 minutos. Acetato de etilo (5 mL) foi adicionado e a mistura resultante foi lavada com água e salmoura sucessivamente. A camada orgânica foi secada com Na₂SO₄, então filtrada, e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por Combiflash com acetato de etilo/hexano para originar o produto desejado. LC/MS: 468,5 (M+H⁺).

Exemplo 174

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 173. LC/MS: 429,1 (M+H⁺).

Exemplo 175

(1R)-1'-({1-(6-(1-Benzotien3-il)piridin-3-il)ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 173. LC/MS: 467,6 (M+H⁺).

Exemplo 176

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 173. LC/MS: 412,5 (M+H⁺).

Exemplo 177 .

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 96. LC/MS: 464,5 (M+H⁺).

Exemplo 178

(1R)-1'[(1-{6-(3-(Trifluorometóxi)fenil)piridina-3-il}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 96. LC/MS: 495,5 (M+H⁺).

Exemplo 179

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 96. LC/MS: 417,5 (M+H⁺).

Exemplo 180

(1R)-1'-(1-{6-(3-(Trifluorometil)fenil)piridina-3-il}ciclopropil)carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 96. LC/MS: 479,5 (M+H⁺).

Exemplo 181

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 96. LC/MS: 415,5 (M+H⁺).

Exemplo 182

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 96 (omitindo Passo 3). LC/MS: 369,5 (M+H⁺).

Exemplo 183

(1R)-1'-([1-(6-(Benzilóxi)piridin-3-il)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

O procedimento que foi descrito para a síntese do Exemplo 96 foi seguida com a exceção de que o Passo 3 foi omitido e substituído pelo seguinte procedimento:

Passo 3 substituto. Ácido 1-[6-(benzilóxi)piridin-3-il]ciclopropanocarboxílico

Uma mistura de etil 1-(6-cloropiridin-3-il)ciclopropanocarboxilato (45,1 mg, 0,000200 mol), álcool benzílico (0,50 mL, 0,0048 mol) e hidrido de sódio (9,50 mg, 0,000238 mol) foi irradiada por micro-ondas a 150 °C por 15 minutos. Após arrefecimento, hidrido de sódio adicional (9,5 mg) foi adicionado à mistura. A mistura então foi irradiada por micro-ondas 150 °C por 15 minutos. Acetato de etilo (5 mL) foi adicionado e a mistura resultante foi lavada com água e salmoura sucessivamente. A camada orgânica foi secada com Na₂SO₄, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado

por Combiflash com acetato de etilo/hexano para originar o produto desejado.

Seguida a ligação de BOP ao produto desejado, (1R)-1'-({1-[6-(benzilóxi)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona, foi purificada por HPLC-prep.. LC/MS: 441,2 ($M+H^+$).

Exemplo 184

(1R)-1'-[(1-Quinolin-3-ilciclopropil) carbonil]-3H-espiro[1-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 173 (Passo 1). LC/MS: 385,2 ($M+H^+$).

Exemplo 185

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 96. LC/MS: 416,2 ($M+H^+$).

Exemplo 186

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 183. LC/MS: 442,2 ($M+H^+$).

Exemplo 187

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 182. LC/MS: 370,5 ($M+H^+$).

Exemplo 188

(1R)-1'-({1-[6-(3,4-Dihidroisoquinolin-2(1H)-il)piridin-3-il]

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 170. LC/MS: 467,2 (M+H⁺).

Exemplo 189

(1R)-1'-({1-(6-(1,3-Dihidro2H-isoindol-2-il)piridin-3-il)ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 163. LC/MS: 453,2 (M+H⁺).

Exemplo 190

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 163 (Passos 1-3). LC/MS: 441,2 (M+H⁺).

Exemplo 191

(1R)-Isobutil 4-(5-{1-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil}piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 163. LC/MS: 520,1 (M+H⁺).

Exemplo 192

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 163. (Passos 1-3). LC/MS: 521,1

(M+H⁺) .

Exemplo 193

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 163 (Passos 1-3). LC/MS: 514,5 (M+H⁺) .

Exemplo 194

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 96. LC/MS: 480,4 (M+H⁺) .

Exemplo 195

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 96. LC/MS: 496; 1 (M+H⁺) .

Exemplo 196

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 173. LC/MS: 437,2 (M+H⁺) .

Exemplo 197

(1R)-1'-({1-[6-(3-Cloro-4-fluorofenil)piridin-3-

il}ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 173. LC/MS: 464,1 ($M+H^+$).

Exemplo 198

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 173. LC/MS: 456,2 ($M+H^+$).

Exemplo 199

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 173. LC/MS: 469,2 ($M+H^+$).

Exemplo 200

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 173. LC/MS: 455,2 ($M+H^+$).

Exemplo 201

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 173. LC/MS: 490,1 ($M+H^+$).

Exemplo 202

(1R)-1'-({1-(6-(1-Metil-1H-indol-5-il)piridin-3-il)ciclopropil}

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 96. LC/MS: 465,2 (M+H⁺).

Exemplo 203**(1R)-1'-([1-[6-(1-Benzotien-5-il)piridin-3-il]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 96. LC/MS: 468,2 (M+H⁺).

Exemplo 204**(1R)-1'-([1-(6-Quinolin-3-ilpiridin-3-il)ciclopropil] carbonil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 96. LC/MS: 463,2 (M+H⁺).

Exemplo 205**(1R)-1'-([1-(6-(3-Tienil)piridin-3-il]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidilin]-3-ona**

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 96. LC/MS: 418,2 (M+H⁺).

Exemplo 206**(1R)-1'-([1-(4-(1-Oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 129. LC/MS: 466,2 (M+H⁺).

Exemplo 207**(1R)-1'-([1-[4-(3-Metil-1-oxo-1,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Passo 1. 1'-({1-[4-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 129. LC/MS: 467,2 (M+H⁺).

Passo 2.

A uma solução de (1R)-1'-({1-[4-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona (50 mg, 0,0001 mol) em dimetil sulfóxido (1 mL, 0,01 mol) foram adicionados carbonato de potássio (16,3 mg, 0,000118 mol) e iodeto de metil (6,67 µL, 0,000107 mol), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. O produto bruto foi purificado por HPLC-prep.

Exemplo 208

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

Passo 1. Metil 1-(4-cianofenil)ciclopropanocarboxilato

Uma mistura desarejada de metil 1-(4-clorofenil)ciclopropanocarboxilato (4,748 g, 0,02254 mol), cianeto de zinco (2,701 g, 0,02254 mol), bis(tri-*t*butilfosfina)paládio (705 mg, 0,00135 mol) e pó de zinco (265 mg, 0,00406 mol) N-metilpirrolidinona anidra (50,0 mL, 0,518 mol) foi aquecida a 150°C por 18 horas. O término da reação é determinado por LCMS e TLC. A mistura de reação foi arrefecida à temperatura ambiente, diluída com EtOAc, filtrada através de um bloco de celite e o sólido foi lavado com EtOAc. O filtrado foi lavado com NH₄OH 2 N (100 mL) e salmoura sucessivamente, secado com sulfato de magnésio, filtrado e concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado por Combiflash com 2-15% EtOAc/hexanos para

originar o produto na forma de um óleo incolor (3,434 g, 76% em rendimento). LC/MS: (M+H) 202,1.

Passo 2.

O composto acima referido foi sujeito à reação análoga de hidrólise e ligação amida descrita no Passo 3 do Exemplo 163. LC/MS: 360,1 (M+H⁺).

Exemplo 209

4-{1-[(3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil}benzenocarbottamida

A um tubo de micro-ondas foram adicionados 4-{1-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil}benzonitrilo (0,6085 g, 0,001693 mol), sulfito de amônio em água (7,34 M, 0,461 mL) e metanol (10,00 mL, 0,2469 mol). A solução resultante foi irradiada por micro-ondas a 100 °C por 30 minutos. A reação foi neutralizada com 40 mL água, e um sólido amarelo precipitou da mistura de reação. O sólido amarelo precipitado foi recolhido por filtração. O filtrado foi extraído com acetato de etilo (x3). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada com sulfato de magnésio, filtrada e concentrada. Nenhum produto estava presente na camada orgânica ou aquosa. O sólido amarelo precipitado foi identificado como o produto desejado por ¹H NMR. Nenhuma purificação foi necessária. LC/MS: 394,1 (M+H⁺).

Exemplo 210

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

Passo 1. Ácido 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxílico

Hidróxido de sódio (50% solução aquosa, 60,0 g, 1,03 mol)

foi adicionado a uma mistura de 4-bromobenzenoacetonitrilo (19,6 g, 0,100 mol), benziltriethylcloreto de amônio (1,8 g, 0,0079 mol), e 1-Bromo-2-cloro-etano (30,0 g, 0,209 mol) at 50°C por 5 horas. 1,2-Etanodiol (200,0 mL, 3,588 mol) foi adicionado à mistura e a mistura resultante foi aquecida a 100 °C *overnight*. A mistura foi vertida em gelo-água (30 mL) e foi extraída com etil éter (2x10 mL). A fase aquosa foi acidificada (a pH = 2) com HCl 1N e foi extraída com acetato de etilo (4x15 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura (10 mL), secada com Na₂SO₄, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi usado no passo seguinte da reação sem qualquer purificação adicional.

Passo 2. Ácido 1-(4-[1-(tert-butóxicarbonil)-4-hidróxipiperidin-4-il]fenil)ciclopropanocarboxílico

Uma solução de ácido 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxílico (1000,0 mg, 0,0041480 mol) em tetrahidrofurano (30 mL, 0,4 mol) foi arrefecida a -20 °C sob uma atmosfera N₂ e dibutilmagnésio em heptano (1,0 M, 2,2 mL) foi lentamente adicionado à solução enquanto que a temperatura de reação foi mantida abaixo dos -20 °C. Então 2,5 M de n-butil-lítio em hexano (1,8 mL) foi lentamente adicionado à mistura abaixo dos -20 °C com agitação constante. Após agitação abaixo -20°C por 1h, uma solução de *tert-butil* 4-oxo-1-piperidinacarboxilato (0,909 g, 0,00456 mol) em THF (20,0 mL) foi adicionada à mistura abaixo dos -20°C. Após agitação abaixo dos -20 °C por 1 h, a reação foi neutralizada, com cloreto de amônio. O produto foi extraído com EtOAc e o extrato combinado foi sujeito a *Combiflash*, eluindo com 5% metanol em cloreto de metileno.

Passo 3. tert-Butil 4-hidróxi-4-(4-{1-[(3-oxo,1'H,3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-

il}carbonil]ciclopropil]fenil)piperidina-1-carboxilato

A uma solução de ácido 1-{4-[1-(tert-butóxicarbonil)-4-hidróxipiperidin-4-il]fenil}ciclopropanocarboxílico (230 mg, 0,00064 mol) em cloreto de metileno (2 mL, 0,03 mol) foi adicionado dihidrocloreto de (1R)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona (184 mg, 0,000700 mol). A solução foi arrefecida a 0 °C, antes da adição de BOP. A solução foi agitada por 3 minutos e então DIEA foi adicionado.

A agitação foi continuada a 0 °C por 20 minutos e então a mistura de reação foi permitida aquecer lentamente até à temperatura ambiente ao mesmo tempo com agitação *overnight*. O produto bruto foi purificado por Combiflash eluindo com 10% metanol em cloreto de metileno. LC/MS: 534,4 (M+H⁺).

Passo 4. 1'-({1-[4-(1,2,3,6-tetrahidroPiridin-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

A uma solução de *tert-butil* (1R)-4-hidróxi-4-(4-{1-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil}fenil)piperidina-1-carboxilato (140 mg, 0,00026 mol) em metanol (1 mL, 0,02 mol) foi adicionado cloreto de hidrogénio em 1,4-dioxano (4 M, 0,9 µL) e a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas. A mistura de reação foi então concentrada e TFA (2 mL) foi adicionado e a solução foi agitada à temperatura ambiente *overnight*. O solvente foi removido para gerar o produto desejado. LC/MS: 416,2 (M+H⁺).

Passo 5.

A uma solução de (1R)-1'-({1-[4-(1,2,3,6-tetrahidroPiridin-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona (22 mg, 0,000053 mol) em acetonitrilo (0.5 mL, 0,01 mol) foram adicionados

triethylamina (16,8 µL, 0,000120 mol) e cloreto de metanosulfonil. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente *overnight*. O produto bruto foi purificado por HPLC-prep. LC/MS: 494,2 (M+H⁺).

Exemplo 211

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 122. LC/MS: *m/z* 438,2 (M+H⁺); 460,1 (M+Na⁺).

Exemplo 212

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

Passo 1. 1-{4-[ciclopentil(hidróxi)metil]fenil}ciclopropano carbonitrilo

A uma solução de 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarbonitrilo (2,01 g, 0,00905 mol) em tetrahidrofurano (30 mL, 0,4 mol) foi adicionado 2.5 M de *n*-butil-lítio em hexano (4,0 mL) a -78°C e a mistura foi agitada a -30 °C por 30 minutos. Uma solução de ciclopentanocarbaldéido (0,972 g, 0,00990 mol) em THF (2 mL) foi adicionada à mistura acima referida e a mistura resultante foi agitada a 78°C por 2 horas. A reação foi então neutralizada com uma pequena quantidade de solução aquosa saturada de NH₄Cl seguida por extração com acetato de etilo, desidratação com MgSO₄, e concentração sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado, por cromatografia flash, eluindo com 30% AcOEt em hexanos.

Passo 2. 1-{4-[ciclopentil(fluoro)metil]fenil}ciclopropano carbonitrilo

1-{4-ciclopentil(hidróxi)metil}fenil}ciclopropano

carbonitrilo (600,0 mg, 0,002486 mol) foi dissolvido em cloreto de metileno (10 mL, 0,2 mol), arrefecido a -78°C , e à solução foi adicionado trifluoreto de dietilaminoxofre (0,328 mL, 0,00249 mol) (DAST). A mistura de reação resultante foi aquecida à temperatura ambiente e agitada à temperatura ambiente por 18 h. A mistura de reação então foi vertida em gelo-água contendo NaHCO_3 e a mistura resultante foi extraída com CH_2Cl_2 (3x). A fase orgânica combinada foi secada com Na_2SO_4 , e concentrada para gerar o produto.

Passo 3. Ácido 1-{4-[ciclopentil(fluoro)metil]fenil}ciclopropanocarboxílico

A uma mistura de 1-{4-[ciclopentil(fluoro)metil]fenil}ciclopropanocarbonitrilo (600,0 mg, 0,002466 mol) e 19,4 M de hidróxido de sódio em água (0,51 mL) foi adicionado 1,2-etanodiol (5 mL, 0,09 mol), e a mistura foi sujeita a refluxo a 100°C *overnight*. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura de reação foi vertida em água e extraída com éter. A fase aquosa então foi acidificada com HCl e extraída com éter. Então a fase orgânica foi lavada com salmoura, secada com MgSO_4 , e concentrada para gerar o produto desejado.

Passo 4,

A ligação BOP foi realizada sob condições análogas aqueles descritas no Exemplo 95, Passo B. LC/MS: 435,2 ($M+H^+$).

Exemplo 213

(1R)-1'-({1-[4-(Tetrahidro-1H-piran-4-ilóxi)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Passo 1. Ácido 1-(4-hidróxifenil)ciclopropanocarboxílico

Uma solução de ácido 1-(4-metóxifenil)ciclopropano

carboxílico (0,70 g, 0,0036 mol) com 1,0 M de *L-Selectride*® em tetrahidrofurano (18 mL) foi irradiada por micro-ondas a 120 °C por 2 horas. O término da reação foi atingido após LCMS indicar que o material inicial foi consumido. Então a mistura de reação foi acidificada (pH = 2) com solução de HCl concentrada. A mistura foi concentrada e o resíduo foi diluído com água e agitado à temperatura ambiente para precipitar o produto sólido branco, que foi filtrado e seco sob vácuo para originar o produto desejado. A estrutura foi confirmada por ¹H NMR.

Passo 2. 1'-([1-(4-hidróxifenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Uma solução de ácido 1-(4-hidróxifenil)ciclopropanocarboxílico (0,250 g, 0,00140 mol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-ilóxitris(dimetilamino)fosfônio (0,652 g, 0,00147 mol) em N,N-dimetilformamida (2,0 mL, 0,026 mol) foi agitada à temperatura ambiente por 10 minutos. A solução então foi arrefecida a 0 °C e (1R)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona (0,53 g, 0,0014 mol) foi adicionada à solução seguida de N,N-diisopropiletilamina (610 µL, 0,0035 mol). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente *overnight*. Após operação, 0,95 g do produto bruto foi obtido, que foi usado sem qualquer purificação adicional.

Passo 3

Uma mistura de (1R)-1'-{[1-(4-hidróxifenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona (10 mg, 0,00003 mol), tetrahidro-4H-piran-4-ol (6,5 µL, 0,000068 mol), diisopropilazodicarboxilato (13 µL, 0,000068 mol), e trifenilfosfina (18 mg, 0,000068 mol) em tetrahidrofurano (200 µL, 0,002 mol) foi agitada à

temperatura ambiente *overnight*. Purificação com HPLC-prep. gerou 2,3 mg de produto. LC/MS: m/z 435,1 ($M+H$)⁺.

Exemplo 214

tert-Butil(4-{1-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenóxi)acetato

Este composto foi preparado por procedimentos análogos aos do Exemplo 213, com a exceção de que o Passo 3 do Exemplo 213 foi substituído com o seguinte procedimento: Uma mistura de 1'-{[1(4-hidróxifenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona (30 mg, 0,00004 mol), ácido acético, bromo-, 1,1-dimetiletil éster (9,5 μ L, 0,000064 mol), e carbonato de cézio (42 mg, 0,00013 mol) em dimetil sulfóxido (500 μ L, 0,007 mol) foi irradiada por micro-ondas a 120°C por 10 minutos. O produto bruto foi purificado por HPLC-prep. LC/MS: m/z 465,1 ($M+H$)⁺; 487,1 ($M+Na$)⁺.

Exemplo 215

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

O composto referido no título foi preparado usando procedimentos análogos aqueles encontrado no Exemplo 213, com a exceção de que o Passo 3 foi substituído com o seguinte procedimento: uma mistura de 1'-{1-(4-hidróxifenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona (15 mg, 0,000043 mol), bromoacetonitrilo (4,3 μ L, 0,000064 mol), carbonato de sódio (28 mg, 0,000086 mol), e iodeto de tetra-n-butilamônio (1 mg, 0,000003 mol) em dimetil sulfóxido (300 μ L, 0,004 mol) foi agitada à temperatura ambiente *overnight*. O produto bruto foi purificado com HPLC-prep. LC/MS: m/z 390,1 ($M+H$)⁺; 412,1 ($M+Na$)⁺.

Exemplo 216

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para a síntese do Exemplo 215. LC/MS: m/z 446,2 (M+H)⁺; 468,2 (M+Na)⁺.

Exemplo 217.

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 213. LC/MS: m/z 433,1 (M+H)⁺; 455,1 (M+Na)⁺.

Exemplo 218

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para a síntese do Exemplo 213. LC/MS: 492,2 (M+H⁺).

Exemplo 219

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para a síntese do Exemplo 213. LC/MS: 492,2 (M+H⁺).

Exemplo 220

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para a síntese do Exemplo 213. LC/MS:

492,2 (M+H⁺).

Exemplo 221

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para a síntese do Exemplo 215. LC/MS: 442,2 (M+H⁺).e 464,1 (M+Na⁺).

Exemplo 222

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

Passo 1. tert-butil 3-oxo6-(trifluorometil)-1'H,3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidina]-1'-carboxilato
A uma solução de piperidina, 2,2,6,6-tetrametil (0,608 mL, 0,00360 mol) em tetrahidrofurano (15,0 mL, 0,185 mol) a -75 °C foi adicionado n-butil-lítio em hexano (2,5 M, 2,50 mL). Após 15 minutos, uma suspensão de ácido 6-(trifluorometil)nicotínico (477,8 mg, 0,002500 mol) em THF (3 mL) foi adicionada à mistura. A mistura foi agitada de -55 a -40 °C por 2 horas. *tert-Butil 3-oxopirrolidina-1-carboxilato* (370,4 mg, 0,002000 mol) em THF (2,0 mL) foi então adicionado à mistura acima referida e a temperatura de reação foi mantida a -40 °C. A mistura foi agitada a -40 °C por 30 minutos, então lentamente aquecida a 0 °C. À mistura foi adicionado ácido acético (2,00 mL, 0,0352 mol) a 0 °C e a solução foi agitada à temperatura ambiente *overnight*. A mistura de reação foi cuidadosamente neutralizada com NaHCO₃ e a mistura resultante foi extraída com AcOEt (4x30 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura (30 mL), secada com MgSO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado por *Combiflash* com acetato de etilo/hexano para originar o produto desejado. LC/MS: 359,1

(M+H⁺) .

Passo 2. Dihidrocloreto de 6-(trifluorometil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Tert-Butil 3-oxo6-(trifluorometil)-1'H,3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidina]-1'-carboxilato (0,49 g, 0,0014 mol) foi tratado com cloreto de hidrogénio em 1,4-dioxano (4,0 M, 2,0 mL) à temperatura ambiente por 1 h. O solvente então foi evaporado e o resíduo foi lavado com éter e seco para originar o produto desejado. LC/MS: 332,1 (M+H⁺) .

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Passo C do Exemplo 94. LC/MS: 471,1 (M+H⁺) .

Exemplo 223

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 222. LC/MS: 487,1 (M+H⁺) .

Exemplo 224

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 222. LC/MS: 439,1 (M+H⁺) .

Exemplo 225

1'-{[1-(1,3-Benzotiazol-2-il)ciclopropil]carbonil}-6-(

trifluorometil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 222. LC/MS: 460,1 ($M+H^+$).

Exemplo 226

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 212. LC/MS: 437,1 ($M+H^+$).

Exemplo 227

4-Fluoro-1'-[(1-quinolin-4-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Passo 1. tert-butil 4-fluoro-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidina]-1'-carboxilato

A uma solução de piperidina, 2,2,6,6-tetrametil (0,984 mL, 0,00583 mol) em tetrahidrofurano (15,0 mL, 0,185 mol) a -75 °C foi adicionado 2,50 M of n-butil-lítio em hexano (4,00 mL). Após 15 minutos, uma suspensão de ácido 2-fluoronicotínico (0,548 g, 0,00389 mol) em THF (5 mL) foi adicionada à mistura. A agitação continuou a -55 °C por 1 h. tert-Butil 3-oxopirrolidina-1-carboxilato (0,60 g, 0,0032 mol) em THF (2,0 mL) foi adicionada à mistura acima referida, e a temperatura de reação foi mantida de -50 a -40 °C. A mistura foi agitada a -40 °C por 30 min e então foi lentamente permitida agitar à temperatura ambiente *overnight* e depois foi cuidadosamente neutralizada com NaHCO_3 . A mistura resultante foi extraída com AcOEt (4x30 mL). A fase orgânica foi lavada com salmoura (30 mL), secada com MgSO_4 , e concentrada. O resíduo foi purificado por *Combiflash* com acetato de etilo/hexano para originar o produto desejado 0,41 g. LC/MS: 309,1 ($M+H^+$).

Passo 2. Ácido 1-quinolin-4-ilciclopropanocarboxílico

Uma solução de NaOH em água (2 mL, 50%) foi adicionada a uma mistura de quinolin-4-ilacetoneitrilo (0,5 g, 0,002 mol), 1-Bromo-2-cloro-etano (1,0 mL, 0,012 mol), e benziltriethylcloreto de amônio (0,1 g, 0,0004 mol) a 50°C. Após a mistura ser agitada a 50 °C por 3 horas, 1,2-etanodiol (5 mL, 0,09 mol) foi adicionado. Então a mistura de reação foi agitada a 100°C overnight. A mistura de reação foi arrefecida à temperatura ambiente e lavada com éter (3X). A fase aquosa foi acidificada (pH = 2), e então extraída com acetato de etilo (3X). A camada orgânica combinada foi secada com MgSO₄, filtrada, e concentrada para gerar o produto desejado. LC/MS: 214,1 (*M+H⁺*).

Passo 3.

HCl em dioxano (4,0 M, 1 mL) foi adicionado a tert-butil 4-fluoro-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidina]-1'-carboxilato (25,8 mg, 0,0000837 mol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos antes dos agentes voláteis serem removidos para gerar as aminas livres (sal de hidrocloreto de sódio), que foi subsequentemente usado na reação de ligação. 4-Metilmorfolina (50 µL, 0,0004 mol) foi adicionada a uma mistura de ácido 1-quinolin-4-ilciclopropanocarboxílico (17,8 mg, 0,0000837 mol), dihidrocloreto de 4-fluoro-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona (23,5 mg, 0,0000837 mol), e hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-ilóxi)tripirrolidinofosfônio (45,7 mg, 0,0000879 mol) em N,N-dimetilformamida (0,5 mL, 0,006 mol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. O produto bruto foi purificado por LCMS-prep. LC/MS: 402,1 (*M+H⁺*).

Exemplo 228

1'-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-fluoro-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para those em Exemplo 227. LC/MS: 387,1 (M+H⁺).

Exemplo 229

7-Fluoro-1'-[(1-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Passo 1. Ácido 1-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}ciclopropanocarboxílico

Uma mistura de {4-[(trifluorometil)tio]fenil} acetonitrilo (1,15 g, 0,00529 mol), 1-Bromo-2-cloro-etano, (880 µL, 0,010 mol), benziltriethyl cloreto de amônio (70 mg, 0,0003 mol) e 1,5 ml de uma solução de 50% NaOH-água (w/w) foi mantida a 50 °C com agitação por 3 horas. Dados obtidos via LCMS mostram que a reação foi completa. À solução acima mencionada 1,2-etanodiol (10 mL, 0,2 mol) foi adicionado. A mistura foi aquecida a 100°C *overnight*. Após operação, 1,2 g de produto sólido foi obtido. LC/MS: 387,1 (M+H⁺).

Passo 2. tert-butil 4-fluoro-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidina]-1'-carboxilato

A uma solução de 2,2,6,6-tetrametil-piperidina, (0,984 mL, 0,00583 mol) em tetrahidrofurano (15,0 mL, 0,185 mol) a -75°C foi adicionado n-butil-lítio em hexano (2,50 M, 4,00 mL). Após 15 min, uma suspensão de ácido 2-fluoronicotínico (0,548 g, 0,00389 mol) em THF (5 mL) foi adicionada à mistura. A mistura foi mantida a -55°C com agitação por 1 hora. *tert-Butil 3-oxopirrolidina-1-carboxilato* (0,60 g, 0,0032 mol) em THF (2,0 mL) foi adicionado à mistura acima referida enquanto a temperatura de reação foi mantida de -50 a -40 °C. A mistura foi agitada a -40 °C por 30 minutos e então lentamente permitida aquecer a 0°C. À mistura foi

adicionado ácido acético (4,0 mL, 0,070 mol) a 0 °C e a reação foi permitida lentamente aquecer até à temperatura ambiente com agitação *overnight*. A mistura de reação foi cuidadosamente neutralizada com NaHCO₃ e a mistura resultante foi extraída com AcOEt (4x30 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura (30 mL), secada com MgSO₄, e concentrada. O resíduo foi purificado por *Combiflash* com acetato de etilo/hexano para originar o produto desejado (0,41 g). LC/MS: 309,1 (*M*+*H*⁺).

Passo 3. 7-Fluoro-1'-[(1-{4-[(trifluorometil)tio}fenil)-ciclopropil)carbonil}-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

O composto referido no título foi preparado usando um procedimento análogo aquele descrito no Passo 3 do Exemplo 227. LC/MS: 453,1 (*M*+*H*⁺).

Exemplo 230

1'-{[1-(4-Bromofenil)ciclopropil]carbonil}-7-fluoro-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi formado usando procedimentos análogos aqueles encontrados no Exemplo 229. LC/MS: 432,1 (*M*+*H*⁺).

Exemplo 231

(1R)-1'-{[1-(1,3-Benzotiazol-2-il)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo aquele descrito no Passo B do Exemplo 95. O pré-requisito ácido 1-(1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxílico foi preparado usando um procedimento análogo aquele descrito no Passo 2 do Exemplo 227. LC/MS: 392,1 (*M*+*H*⁺).

Exemplo 232

1'-{(1-(1,3-Benzotiazol-2-il)ciclopropil)carbonil}-6-Cloro-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Passo 1. tert-butil 6-Cloro-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidina]-1'-carboxilato

A uma solução de 2,2,6,6-tetrametil-piperidina, (508 mg, 0,00360 mol) em tetrahidrofurano (15,0 mL, 0,1,85 mol) a -75°C foi adicionado 2,50 M de n-butil-lítio em hexano (2,50 mL). Após 15 minutos, uma suspensão de ácido 6-cloronicotínico (393,9 mg, 0,002500 mol) em THF (2 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada de -55°C a -20°C por 2 horas, então foi reaquecida a -20°C. *tert-Butil 3-oxopirrolidina-1-carboxilato* (370,4 mg, 0,002000 mol) em THF (2,0 mL) foi adicionado à mistura acima referida e a temperatura de reação foi mantida a -40°C. Após agitação por 30 minutos, a reação foi permitida lentamente aquecer até 0 °C. À mistura foi adicionado ácido acético (2,00 mL, 0,0352 mol) at 0 °C e a mistura foi agitada à temperatura ambiente *overnight*. A mistura de reação foi cuidadosamente neutralizada com NaHCO₃. A mistura resultante foi extraída com AcOEt (4x30 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (30 mL), secada com MgSO₄, e concentrada. O resíduo foi purificado por *Combiflash* com acetato de etilo/hexano para originar o produto desejado.

Passo 2. 1'-{[1-(1,3-Benzotiazol-2-il)ciclopropil]carbonil]-6-Cloro-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

O composto referido no título foi preparado por um procedimento análogo aquele descrito no Passo 3 do Exemplo 227. LC/MS: 426,6 (M+H⁺).

Exemplo 233

6-Cloro-1'-({1-[4-(trifluorometóxi)fenil]ciclopropil} carbonil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito acima para a síntese do Exemplo 232. *LC/MS*: 453,6 ($M+H^+$).

Exemplo 234

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito acima para a síntese do Exemplo 232. *LC/MS*: 387,6 ($M+H^+$).

Exemplo 235

(1R)-1'-{[1-(4-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-1-il)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito acima para a síntese do Exemplo 231. *LC/MS*: 452,8 ($M+H^+$).

Exemplo 236

4-(1-{[(1R)-3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)benzonitrilo

Uma mistura desarejada de (1R)-1'-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (36,0 mg, 0,0000979 mol) (Exemplo 83), cianeto de zinco (23,4 mg; 0,000196 mol), bis(tri-*t*butilfosfina)paládio (31 mg, 0,000059 mol) e pó de zinco (11,5 mg, 0,000176 mol) em *N*-metilpirrolidinona (1,00 mL, 0,0104 mol) foi aquecida a 150°C por 16 horas. A mistura de reação foi arrefecida à temperatura ambiente, diluída com EtOAc, filtrada através de um bloco de celite e o sólido foi lavado com EtOAc. O filtrado foi lavado com NH_4OH 2N (20 mL) e salmoura sucessivamente, secado com sulfato de magnésio, filtrado e concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado por *Combiflash* com 10-20% EtOAc/hexanos para

originar o produto. LC/MS: 359,1 (M+H⁺).

Exemplo 238

(1R)-1'-{(1-(4-Bromofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro(2-benzofuran-1,3'-pirrolidin)-3-ona

Passo 1. Ácido 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxílico

Hidróxido de sódio, 50% solução aquosa (60,4 mL, 1,58 mol) foi adicionado a uma mistura de 4-bromobenzenoacetnitrilo (30 g, 0,2 mol), benziltriethylcloreto de amónio (2,8 g, 0,012 mol), e 1-Bromo-2-cloroetano (26,5 mL, 0,320 mol) a 50°C por 5 horas. 1,2-etanodiol (306,0 mL, 5,491 mol) foi adicionado à mistura e a mistura resultante foi aquecida a 100°C *overnight*. A mistura foi vertida em gelo-água (60 mL) e foi extraída com etil éter (2x150 mL). A fase aquosa foi acidificada (pH = 2) com HCl e foi extraída com acetato de etilo (3x50 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura (100 mL), secada com MgSO₄, filtrada, e usada no passo seguinte sem qualquer purificação adicional. ¹H NMR confirmou a estrutura do produto.

Passo 2.

A uma solução agitada de ácido 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxílico (1,616 g, 0,006704 mol) N,N-dimetilformamida anidra (12,0 mL, 0,155 mol) à temperatura ambiente foi adicionado ácido (7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2,2,1]hept-1-il)metanosulfónico - (1R)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (1:1) (2,569 g, 0,006095 mol, Exemplo 96, Passos 1-2), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-ilóxitris(dimetilamino)fosfónio (3,057 g, 0,006704 mol), seguida de N,N-diisopropiletilamina (4,27 mL, 0,0244 mol). A solução transparente resultante foi agitada à temperatura ambiente por 17 horas. LCMS mostrou que a reação estava finalizada. A reação foi neutralizada

com solução aquosa saturada de NaHCO_3 (50 mL), e a mistura de reação foi extraída com EtOAc (2x). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada com sulfato de magnésio, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por *Combiflash* com 30-70% EtOAc/hexanos para originar o produto na forma de um sólido incolor (2,258g, 90% em rendimento). LC/MS ($M+H^+$).=412,1.

Exemplo 239

(1R)-1'-([1-[4-(Pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Uma mistura de (1R)-1'-{[1-(4-bromofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (68,0 mg, 0,000165 mol, Exemplo 238), pirrolidina (42 μL , 0,00049 mol), molibdénio hexacarbonil (44 mg, 0,00016 mol), trans-di(μ -acetato)bis[o-(di-otolilfosfino)benzil]dipaládio (II) (16 mg, 0,000016 mol) e 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (76 μL , 0,00049 mol) (DBU) tetrahidrofurano anidro (2,0 mL, 0,025 mol) num tubo micro-ondas foi irradiado com micro-ondas a 150 °C por 30 minutos. A mistura de reação foi filtrada. O filtrado foi purificado por HPLC-prep. para gerar o produto na forma de um sólido (55,9 mg, 79% em rendimento). LC/MS ($M+H^+$).= 431,1.

Exemplo 240

4-(1-{[(1R)-3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)benzohidrazida

Uma mistura de (1R)-1'-{[1-(4-bromofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (229 mg, 0,000555 mol, Exemplo 238), hidrazina (53 μL , 0,0017 mol), molibdénio hexacarbonil (0,150 g, 0,000555 mol), trans-di(μ -acetato)bis[o-(di-otolilfosfino)benzil]dipaládio (II) (54 mg, 0,000056 mol) e

1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (254 μ L, 0,00167 mol) (OBU) N-metilpirrolidinon anidra (2,0 mL, 0,021 mol) e Tetrahidrofurano (1,0 mL, 0,012 mol) num tubo micro-ondas foi irradiado com micro-ondas a 170 °C por 30 minutos. A mistura de reação foi diluída com MeOH e filtrada. O filtrado foi purificado por HPLC-prep. para gerar o produto na forma de um sólido (3,2 mg, 2% em rendimento por dois Passos). LC/MS (M+H+). = 392,1.

Exemplo 241

N-Metil-4-(1-{ [(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il] carbonil} ciclopropil) benzamida

Este composto foi preparado por um procedimento análogo ao descrito acima para a Síntese do Exemplo 238. LC/MS (M+H+). = 391,2.

Exemplo 242

4-(1-{ [(1R)-3-Oxo-1'H,3D-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il] carbonil} ciclopropil) benzenocarbottiamida

Uma mistura de 4-(1-{ [(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il] carbonil} ciclopropil) benzonitrilo (126 mg, 0,000352 mol, Exemplo 236), 7,34 M de sulfito de amónio em água (145 μ L) (50 wt% em água) em metanol (3,5 mL, 0,087 mol) num tubo micro-ondas foi irradiado com micro-ondas a 100°C por 60 minutos. A reação foi neutralizada com água (15 mL) e a mistura de reação foi extraída com EtOAc (2x). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada com sulfato de magnésio, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por *Combiflash* com 40-90% EtOAc/hexanos para gerar o produto na forma de um sólido amarelo (65,5 mg, 48% em rendimento). (M+H+). = 393,1.

Exemplo 243

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

Passo 1. Metil 1-fenilciclopropanocarboxilato

Iodeto de metilo (2,8 mL, 0,045 mol) foi adicionado a uma mistura de ácido 1-fenilciclopropanocarboxílico (4,9 g, 0,030 mol) e carbonato de potássio (8,3 g, 0,060 mol) em N,N-dimetilformamida (40 mL, 0,5 mol) à temperatura ambiente e então agitado por 1 hora. A mistura foi diluída com éter, lavada com água (x2) e salmoura sucessivamente, secada e concentrada para originar o produto desejado.

Passo 2. metil 1-[4-(Cloroacetil)fenil]ciclopropanocarboxilato

Tricloreto de alumínio (7,9 g, 0,060 mol) foi adicionado em porções a uma mistura de metil 1-fenilciclopropanocarboxilato (3,5 g, 0,020 mol) e cloreto de cloroacetilo (2,0 mL, 0,026 mol) em dissulfeto de carbono (40 mL, 0,7 mol) a 15-25 °C e então a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi vertida em HCl conc. (10 mL) em gelo (100 g) e depois extraída com éter. O extrato de éter foi lavado com salmoura, secado e concentrado. O produto, foi purificado por *CombiFlash* usando hexano/EtOAc (max. EA 20%). O produto final foi analisado por ¹H NMR, que mostrou que o produto era uma mistura de isómeros substituídos *para* e *meta* com um rácio de 3:2.

Passo 3. Ácido 1-{4-[2-(trifluorometil)-1H-imidazol-4-il]fenil}ciclopropanocarboxílico

Uma mistura de metil 1-[4-(cloroacetil)fenil]ciclopropanocarboxilato (0,20 g, 0,00079 mol) e 2,2,2-trifluoroetanimidamida (0,18 g, 0,0016 mol) em

etanol (5,0 mL, 0,086 mol) foi sujeita a refluxo por 4 horas. A mistura foi diluída com acetato de etilo, lavada com NaHCO₃ saturado e salmoura sucessivamente, secada e concentrada. O resíduo foi triturado com éter e o filtrado para originar o metil éster. LC/MS: 311,1 (M+H⁺). O éster foi hidrolizado usando hidróxido de lítio (6,0 eq.) em metanol/água (3:1) sob refluxo por 30 minutos. A mistura de reação foi então concentrada e o pH foi ajustado a 2-3 por adição de HCl. O precipitado resultante foi filtrado e secado para gerar o produto desejado. LC/MS: 297,1 (M+H⁺).

Passo 4. (1R)-1'-[(1-{4-[2-(trifluorometil)-1H-imidazol-4-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

O composto referido no título foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito no Passo 2 do Exemplo 238. LC/MS: 468,2 (M+H⁺).

Exemplo 244

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

A uma solução de (1R)-1'-([1-(4-bromofenil)ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (20 mg, 0,00005 mol, Exemplo 238) em tetrahidrofurano (0,2 mL, 0,002 mol) foram adicionados tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (0,2 mg, 0,0000002 mol), tritert-butilfosfina (0,12 mg, 5,8 x 10,1 mol), ácido (1-metil-1H-pirazol-3-il)borónico (6,8 mg, 0,0000534 mol). A mistura foi aquecida a 120 °C sob micro-ondas por 30 minutos. A mistura de reação então foi filtrada e o filtrado foi diluído com metanol e purificado com HPLC-prep. para gerar o produto desejado. LC/MS: 414,2 (M+H⁺).

Exemplo 245

N-Ciclopropil-4'-(1-{((1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro(2-benzofuran-1,3'-pirrolidin)-1'-il)carbonil}ciclopropil)bifenil-4-carboxamida

Este composto foi preparado por um procedimento análogo ao descrito acima para a Síntese do Exemplo 244. LC/MS: 493,2 (M+H⁺).

Exemplo 246

(1R)-1'-[(1-{4-[5-(Trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Uma mistura de 4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil}ciclopropil)benzenocarbotiamida (39 mg, 0,000099 mol, Exemplo 242) e ácidotrifluoroacético hidrazida (28 mg, 0,00020 mol) em N,N-dimetilformamida anidra (1,0 mL, 0,013 mol) num tubo micro-ondas foi irradiado com micro-ondas a 120°C por 30 minutos. LCMS mostrou a inexistência de formação de produto e algum material inicial foi convertido em nitrilo. 7,34 M de sulfito de amônio em água (27 µL) e trietilamina (28 µL, 0,00020 mol) então foi adicionada. A mistura de reação foi irradiada com micro-ondas a 100 °C por 1,5 horas. A mistura de reação bruta foi purificada por HPLC-prep. para originar o produto na forma de um sólido incolor (6,6 mg, 14% em rendimento) assim como em material inicial recuperado (16,7 mg, 43% recovery of M.I.). LC/MS (M+H⁺). = 469,2

Exemplo 247

(1R)-1'-[(1-{4-(1H-tetrazol-5-il)fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Uma mistura de 4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)benzonitrilo (50,0 mg, 0,000140 mol, Exemplo 236), azida de sódio (109 mg, 0,00167 mol) e cloreto de amônio (89,6 mg, 0,00167 mol) N,N-dimetilformamida anidra (1,4 mL, 0,018 mol) num tubo de micro-ondas foi irradiada com micro-ondas

a 180 °C por 40 minutos. LCMS mostrou a finalização da reação. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi purificado por HPLC-prep. para originar o produto na forma de um sólido incolor (44,5 mg, 80% em rendimento). LC/MS (M+H)⁺. = 402,1.

Exemplo 248

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

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

Uma mistura de metil 1-[4-(cloroacetil)fenil]ciclopropanocarboxilato (0,20 g, 0,00079 mol, Exemplo 243, Passos 1 & 2) e ureia (0,095 g, 0,0016 mol) em etanol (5,0 mL, 0,086 mol) foi sujeita a refluxo *overnight*. A mistura foi diluída com acetato de etilo e lavada com NaHCO₃ saturado, salmoura, secada e concentrada. O éster metílico foi purificado por *CombiFlash* usando CH₂Cl₂/EtOAc (max. EtOAc 100%). O éster foi hidrolisado usando hidróxido de lítio (6,0 eq.) em metanol/THF e então acidificado pela adição de HCl 1N. O solvente foi removido sob vácuo e o produto bruto foi usado no Passo seguinte. LC/MS: 259,2 (M+H)⁺.metil éster; 245,2 (M+H)⁺.ácido

Passo 2.

A ligação mediada por BOP foi executada usando um procedimento análogo ao descrito no Passo 2 do Exemplo 338.

Exemplo 249

(1R)-1'-{[1-(4-pirimidin-5-ilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro(2-benzofuran-1,3'-pirrolidin)-3-ona

Uma mistura de (1R)-1'-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (15,0 mg, 0,0000408 mol, preparado por um procedimento

análogo ao descrito no Passo 1 do Exemplo 173), ácido pirimidin-5-il-borónico (5,6 mg, 0,000045 mol) tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (2 mg, 0,000002 mol), e tri-tertbutilfosfina (0,8 mg, 0,000004 mol), carbonato de sódio (16 mg, 0,000049 mol) em 1,4-dioxano (1,0 mL, 0,013 mol) foi irradiado por micro-ondas a 90 °C por 30 minutos. O produto bruto foi purificado com HPLC-prep. LC/MS: 412,2 (M+H⁺).

Exemplo 250

(1R)-1'-({1-[4-(6-Fluoropiridin-3-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Passo 1. (1R)-1'-({1-[4-(4,4,5,5-tetraMetil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

A uma solução de (1R)-1'--{[1-(4-bromofenil)ciclopropil]-carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (0,55 g, 0,0013 mol, Exemplo 238) e 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil[2,2']bi[[1,3,2] dioxaborolanil] (0,37 g, 0,0015 mol) em 1,4-dioxano (8,0 mL, 0,10 mol) foram adicionados acetato de potássio (0,39 g, 0,0040 mol), 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno (40 mg, 0,00007 mol) e [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaládio (II), complexado do diclorometano (1:1) (50 mg, 0,00007 mol) sob azoto e a reação decorreu com agitação a 80 °C *overnight*. A mistura foi filtrada através de celite e concentrada. O produto foi purificado por *CombiFlash* usando CH₂Cl₂/EtOAc (max EA 60 %). LC/MS: 460,2 (M+H⁺)

Passo 2.

A uma solução de (1R)-1'-({1-[4-(4,4,5,5-tetraMetil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-

benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (130 mg, 0,00029 mol) em 1,4-dioxano (1 mL, 0,01 mol) foram adicionados 5-Bromo-2-fluoropiridina (0,060 mL, 0,00058 mol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (1 mg, 0,000001 mol), tri-tertbutilfosfina (0,71 mg, 0,0000035 mol) e fluoreto de potássio (56 mg, 0,00096 mol). A mistura foi aquecida a 110 °C sob azoto por 30 minutos. A mistura foi diluída com acetato de etilo, lavada com água e salmoura sucessivamente, seca e concentrada. O produto foi purificado com *CombiFlash* usando CH₂Cl₂/EtOAc (max. EA 30%). LC/MS: 429,2 (M+H).

Exemplo 251

(1R)-1'-({1-[4-(6-Pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)fenil]ciclopropil} carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Uma mistura de (1R)-1'-({1-[4-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]ciclopropil} carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (20,0 mg, 0,0000467 mol, Exemplo 250), pirrolidina (7,8 µL, 0,000093 mol) em dimetil sulfóxido (0,5 mL, 0,007 mol) foi aquecida a 100°C num tubo selado por 5 horas. O produto foi purificado por HPLC-prep. LC/MS: 480,2 (M+H).

Exemplo 252

N-Ciclopropil-5-(4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1-il] carbonil} ciclopropil) fenil]piridina-2-carboxamida

Passo 1. Ácido 5-bromopiridina-2-carboxílico

Hidróxido de lítio, monohidratado, (0,39 g, 0,0092 mol) foi adicionado a uma mistura de ácido 5-bromopiridina-2-carboxílico éster metílico (0,25 g, 0,9012 mol) em tetrahidrofurano (4,8 mL, 0,059 mol) e água (2,0 mL) e a mistura de reação foi sujeita a refluxo por 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada e foi acidificada (pH =

4) pela adição de HCl 1 N. O produto foi extraído com acetato de etilo e o extrato combinado foi concentrado para originar o produto desejado. LC/MS: 202,0/204,0 (M+H+).

Passo 2. 5-bromo-N-ciclopropilpiridina-2-carboxamida

N,N-Diisopropiletilamina (0,69 mL, 0,0040 mol) foi adicionada a uma mistura de ácido 5-bromopiridina-2-carboxílico (400 mg, 0,002 mol), ciclopropilamina (0,16 mL, 0,0024 mol) e hexafluorofosfato debenzotriazol-2-ilóxitris(dimetilamino)fosfônio (1,1 g, 0,0024 mol) em N,N-dimetilformamida (9,4 mL, 0,12 mol) a 0 °C e a mistura foi agitada *overnight* à temperatura ambiente. A mistura foi diluída com acetato de etilo, lavada com água e salmoura sucessivamente, secada com sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O produto foi purificado por CombiFlash eluido com CH₂Cl₂/EtOAc (max. EtOAc 20%). LC-MS: 241,1/243,1 (M+H+).

Passo 3 .

O composto referido no título foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 250. LC/MS: 494,2 (M+H+)

Exemplo 253

N-Metil-5-[4-(1-{[(1R)-3-Oxo-1'H,3H-espiro[1-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil)fenil]piridina-2-carboxamida

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito acima no Exemplo 250. LC/MS: 468,2 (M+H+):

Exemplo 254

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

Passo 1. (1R)-1'-({1-[4-(metiltio)fenil]ciclopropil}

carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

O composto referido no título foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito no Passo 2 do Exemplo 238.

LC/MS: 380,1 ($M+H^+$).

Passo 2.

A uma solução de (1R)-1'-({1-[4-(metiltio)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (50 mg, 0,00008 mol) e cloreto de metileno (300 μ L, 0,005 mol) foi adicionado ácido m-cloroperbenzóico (97 mg, 0,00040 mol) em porções. A solução foi agitada à temperatura ambiente *overnight*. O produto foi purificado por HPLC-prep. para gerar o produto desejado (17,8 mg). LC/MS: m/z 412,0 ($M+H^+$); 434,0 ($M+Na^+$).

Exemplo 255

(1R)-1'-[(1-{4-[(Trifluorometil) tio]fenil}ciclopropil)carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona.

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para os Passos 1-2 do Exemplo 238. LCMS: m/z 434,0 ($M+H^+$); 456,0 ($M+Na^+$).

Exemplo 256

(1R)-1'-{[1-(4-cloro-2-fluorofenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para os Passos 1-2 do Exemplo 238. LC/MS: m/z 386,4 ($M+H^+$).

Exemplo 257

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

A uma solução de (1R)-1'-{[1-(4-bromofenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

(30,0 mg, 0,0000728 mol, Exemplo 238), piridin-2-ona (8,30 mg, 0,0000873 mol) em 1,4-dioxano (2 mL, 0,02 mol) foi adicionado (1S,2S)-N,N'-dimetilciclohexanol,2-diamina (2,1 mg, 0,000014 mol), iodeto de cobre (I) (1,4 mg, 0,0000073 mol), e carbonato de potássio (21,1 mg, 0,000153 mol). A mistura foi aquecida a 160 °C por 60 minutos. A mistura de reação foi filtrada, e o filtrado foi concentrado e purificado usando HPLC-prep. LC/MS: 427,1 (M+H⁺).

Exemplo 258

Metil 4-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina-1-carboxilato

Passo 1. tert-butil 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxilato
Isobutileno (80,0 mL, 0,847 mol) foi passado através de uma mistura de ácido 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxílico (10,0 g, 0,0415 mol, Exemplo 238, Passo 1) e ácido sulfúrico (1,0 mL, 0,019 mol) a -78 °C. A mistura foi selada e agitada à temperatura ambiente *overnight*. O isobutileno foi evaporado à temperatura ambiente e o resíduo foi dissolvido em acetato de etilo (100 mL), e lavado com água e salmoura sucessivamente. A camada orgânica foi secada com N₂SO₄, filtrado, e concentrado sob pressão reduzida para originar o produto desejado.

Passo 2. tert-butil 4-{4-[1-(tert-butóxicarbonil)ciclopropil]fenil}piperazina-1-carboxilato

Uma mistura de tert-butil 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxilato (297,2 mg, 0,001000 mol), tert-butil piperazina-1-carboxilato (186,2 mg, 0,001000 mol), tert-pentóxido de sódio (110,1 mg, 0,001000 mol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaládio (II) complexado com diclorometano (1:1) (24,5 mg, 0,0000300 mol) e 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (16,6 mg,

0,0000300 mol) foi desarejado e então carregado com azoto. À mistura foi adicionado tolueno (3,0 mL, 0,028 mol) e a mistura resultante foi aquecida a 100 °C *overnight*. A mistura foi vertida em gelo-água e foi extraída com acetato de etilo (4x 10 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com água e salmoura sucessivamente, secada com Na₂SO₄, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por *Combiflash* com acetato de etilo/hexano.

Passo 3. metil 4-{4-[1-(tert-butóxicarbonil)ciclopropil]fenil}piperazina-1-carboxilato

tert-Butil 4-{4-[1-(*tert*-butóxicarbonil)ciclopropil]fenil}piperazina-1-carboxilato (16,0 mg, 0,0000397 mol) foi tratado com cloreto de hidrogénio em 1,4-dioxano (4,0 M, 0,20 mL) à temperatura ambiente por 30 min. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em acetonitrilo (1,0 mL, 0,019 mol) e foi tratado com *N,N*-diisopropiletilamina (20,0 µL, 0,000115 mol) e metil cloroformato (5,0 µL, 0,000065 mol). Após 30 min, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi o produto desejado, que foi diretamente usado no Passo seguinte sem qualquer purificação adicional. LC/MS: 361,2 (M+H⁺).

Passo 4.

O composto referido no título foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito no Passo 2 do Exemplo 238. LC/MS: 476,4 (M+H⁺).

Exemplo 259

(1R)-1'-[(1-{4-(4-(Metilsulfonil)-2-oxopiperazin-1-il]fenil)ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Passo 1. tert-butil-3-oxo4-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-

espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil} ciclopropil)fenil]piperazina-1-carboxilato.

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao usado acima para a síntese do Exemplo 257. LC/MS: 532,2 (M+H⁺)

Passo 2. (1R)-1'-({1-[4-(2-oxopiperazin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

A uma solução de tert-butil 3-oxo4-[4-(1-{{(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina-1-carboxilato (180 mg, 0,00034 mol) em metanol (2 mL, 0,05 mol) foi adicionado cloreto de hidrogénio 4M em 1,4-dioxano (0,4 mL) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas e então concentrado. LC/MS: 432,2 (M+H⁺).

Passo 3.

A uma solução de (1R)-1'-({1-[4-(2-oxopiperazin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (36 mg, 0,000083 mol) em acetonitrilo (0,5 mL, 0,01 mol) foram adicionados trietilamina (29 µL, 0,00021 mol) e cloreto de metanosulfonilo. Após agitação à temperatura ambiente por 3 horas, o produto bruto foi isolado e purificado por HPLC-prep. LC/MS: 510,2 (M+H⁺).

Exemplo 260

7-Fluoro-1'-[(1-{4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Passo 1. 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarbonitrilo

Hidróxido de sódio (50% solução aquosa, 29,3 g, 0,505 mol) foi adicionado a uma mistura de 4-bromo-benzenoacetonitrilo (9,80 g, 0,0500 mol), benziltriethylcloreto de amónio (0,90

g, 0,0040 mol), etano, e 1-Bromo-2-cloro (14,5 g, 0,101 mol) a 50 °C *overnight*. A mistura foi vertida em gelo-água (80 mL) e foi extraída com etil éter (4x50 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com solução aquosa de HCl (1N, 20 mL) e salmoura (2x30 mL) sucessivamente, secada com Na₂SO₄, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi o produto desejado, que foi diretamente usado no passo seguinte sem qualquer purificação adicional.

Passo 2. 1-{4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}ciclopropanocarbonitrilo

A uma solução de 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarbonitrilo (600 mg, 0,003 mol) , 3-(trifluorometil)-1H-pirazolo (441 mg, 0,00324 mol) em tolueno (2 mL, 0,02 mol) e N,N-dimetilformamida (3 mL, 0,04 mol) foram adicionados (1S,2S)-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (77 mg, 0,00054 mol), iodeto de cobre (I) (51 mg, 0,00027 mol), e carbonato de potássio (784 mg, 0,00567 mol). A mistura foi irradiada por micro-ondas a 200°C por 60 minutos e então filtrada. O filtrado foi diluído com metanol, e o produto do filtrado foi isolado e purificado usando HPLC-prep. Produto adicional pode ser obtido a partir do precipitado ao dissolver o precipitado em EtOAc, lavado com NaHCO₃ saturado, salmoura, secado com MgSO₄, e e concentrado para purificação.

Passo 3. Ácido 1-{4-{3-{trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}ciclopropanocarboxílico

A uma solução de hidróxido de sódio em água (19,4 M, 0,1 mL) foi adicionado 1,2-etanodiol (2 mL, 0,03 mol) e a mistura foi sujeita a refluxo a 120°C por 20 horas. Após arrefecimento à temperatura ambiente, a mistura de reação foi vertida em água e lavada com éter. A solução aquosa foi acidificada com HCl e extraída com éter. A fase orgânica da

extração foi lavada com salmoura, secada com MgSO_4 , e concentrada para gerar o produto.

Passo 4.

O composto referido no título foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 94.

Exemplo 261

N-(4-(1-((1R)-3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil)ciclopropil)fenil]ciclopropano carboxamida

Passo 1. tert-butil 1-{4-[(tert-butóxicarbonil)amino]fenil]ciclopropanocarboxilato

Uma mistura de tert-butil 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxilato (320,0 mg, 0,001077 mol, Exemplo 258, Passo 1), t-butil carbamato (180,0 mg, 0,001536 mol), benzilato de sódio (175,01 mg, 0,0015075 mol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (16,5 mg, 0,0000180 mol) e tritertbutilfosfina (18,8 mg, 0,0000929 mol) em tolueno (3,0 mL, 0,028 mol) foi desarejado e então carregado com azoto. A mistura resultante foi aquecida a 100 °C *overnight*. Após arrefecimento, a mistura foi filtrada através de um bloco de celite e lavada com acetato de etilo. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por *CombiFlash* com acetato de etilo/hexano para originar o produto desejado.

Passo 2. Ácido 1-(4-aminofenil)ciclopropanocarboxílico

HCl 4,0 M em dioxano foi adicionado a tert-butil 1-{4-[(tert-butóxicarbonil) amino]fenil}ciclopropanocarboxilato (160 mg, 0,00048 mol). Após agitação à temperatura ambiente por 2 h, os componentes voláteis foram removidos em vácuo e o resíduo resultante foi usado no passo seguinte sem

purificação adicional.

Passo 3. (1S)-1'-{[1-(4-aminofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

4-Metilmorfolina (260 µL, 0,0024 mol) foi adicionada a uma mistura de ácido 1-(4-aminofenil)ciclopropanocarboxílico (0,48 mmol, 0,00048 mol), ácido [(1R,4S)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2,2,1]hept-1-il]metanosulfônico - (1S)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (1:1) (2,0x10⁻² mg, 0,00048 mol), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-ilóxi)tripirrolidino fosfônio (261 mg, 0,000502 mol), ou hexafluorofosfato de benzotriazol-1-ilóxitris(dimetilamino) fosfônio (222 mg, 0,000502 mol) em N,N-dimetilformamida (1,5 mL, 0,019 mol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 h. O produto bruto foi purificado por LCMS-prep. LC/MS: 349,0 (M+H⁺).

Passo 4. N-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]ciclopropanocarboxamida

Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-ilóxitris(dimetilamino)fosfônio (17 mg, 0,000038 mol) foi adicionado a uma solução de (1R)-1'-{[1-(4-aminofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (12 mg, 0,000034 mol), ácido ciclopropanocarboxílico (3,0 µL, 0,000038 mol) e 4-metilmorfolina (15 µL, 0,00014 mol) em N,N-dimetilformamida (0,5 mL, 0,006 mol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 h. Foi purificada por LCMS-prep. LC/MS: 417,2 (M+H⁺).

Exemplo 262

N-[4-(1-{[(1R)-3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]benzenosulfonamida

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aos descritos no Passo 1 do Exemplo 202, e nos Passos 2-3 do Exemplo 261. LC/MS: 489,2 (M+H⁺).

Exemplo 263

Metilalil (4-(1-{ [(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidin]-1'-il] carbonil} ciclopropil) fenil] carbamato

Passo 1. tert-butil 1-[4-(alilamino)fenil]ciclopropanocarboxilato

Este composto foi preparado a partir de N-2-propenil-2-propenil-amina usando o protocolo de ligação descrito no Exemplo 258, Passo 2. O outro produto principal foi tert-butil 1-[4(dialilamino)fenil]ciclopropanocarboxilato.

Passo 2. Ácido 1-{4-[alil(metóxicarbonil)amino]fenil}ciclopropanocarboxílico

Cloroformato de metilo (34 µL, 0,00044 mol) foi adicionado a uma mistura de tert-butil 1-[4(alilamino)fenil]ciclopropanocarboxilato (6,0x10⁻¹ mg, 0,00022 mol) e trietilamina (92 µL, 0,00066 mol) em acetonitrilo (1,0 mL, 0,019 mol) à temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos, então foi lavada com água, e então extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas foram combinadas e concentradas. Ao resíduo foi adicionado HCl 4,0M em dioxano e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 2h. O solvente foi removido em vácuo e usado no passo seguinte. LC/MS: 276,2 (M+H⁺).

Passo 3.

O composto referido no título foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito no Passo 3 do Exemplo 261. LC/MS: 447,2 (M+H⁺).

Exemplo 264

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 257. LC/MS: 401,1 (M+H⁺).

Exemplo 265

(1R)-1'-[(1-Quinolin-6-ilciclopropil)carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 238. LC/MS: 385,2 (M+H⁺).

Exemplo 266

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 238, começando com etil-1-Piridin-4-ilciclopropanocarboxilato. LC/MS: 335,1 (M+H⁺).

Exemplo 267

(1R)-1'-[(1-Quinolin-4-ilciclopropil)carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 238. LC/MS: 385,1 (M+H⁺).

Exemplo 268

(1R)-1'-[(1-Quinolin-2-ilciclopropil)carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo

ao descrito para a Síntese do Exemplo 238. LC/MS: 385,2 (M+H⁺).

Exemplo 269

(1R)-1'-[(1-Piridin-2-ilciclopropil) carbonil]-3H-espiro[1-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 238, começando com metil 1-piridin-2-ilciclopropanocarboxilato. LC/MS:335,1 (M+H⁺).

Exemplo 270

(1R)-1'-{[1-(1,3-Benzotiazol-2-il) ciclopropil) carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 238. LC/MS: 391,1 (M+H⁺).

Exemplo 271

2-(1-{[1-(4-Clorofenil) ciclopropil] carbonil}pirrolidin-3-il)-1,3-tiazolo

Passo 1. tert-butil 3-hidróxi-3-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato

1,600 M de n-Butil-lítio em hexano (1.0x10⁻¹ mL) foi adicionado a 1,3-tiazolo (0,958 mL, 0,0135 mol) em THF (20 mL) a -78°C. Após 30 minutos, tert-butil 3-oxopirrolidina-1-carboxilato (2,50 g, 0,0135 mol) em THF (10 mL) foi adicionado, e a mistura foi lentamente aquecida à temperatura ambiente *overnight*. A reação foi neutralizada com água e a mistura de reação foi extraída com acetato de etilo, secada com MgSO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por coluna *flash* (50% EtOAc/hexanos a EtOAc puro) para originar o produto desejado (2,57 g, 70%).

Passo 2. Trifluoroacetato de 2-(2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-1,3-tiazolo

tert-Butil 3-hidróxi-3-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato (1,0 g, 0,0037 mol) foi dissolvido em ácido trifluoroacético (10,0 mL, 0,130 mol) sob N₂ à temperatura ambiente. O frasco de reação foi embrulhado com película de alumínio e a mistura foi agitada sob refluxo por 3 h. Após arrefecimento até à temperatura ambiente a mistura de reação foi concentrada em vácuo e usada diretamente no passo seguinte sem qualquer purificação adicional.

Passo 3. Trifluoroacetato de 2-pirrolidin-3-il-1,3-tiazolo

A uma solução de trifluoroacetato de 2-(2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-1,3-tiazolo (2,49 g, 0,00936 mol) em metanol (100,0 mL, 2,469 mol) foi adicionado dióxido de platina (320 mg, 0,0014 mol) e a mistura resultante foi hidrogenada em num agitador a 56 psi por 3 h. Após filtração, o filtrado foi concentrado em vácuo e secado sob pressão elevada para originar o produto desejado na forma de um sólido. LC-MS (M+H⁺).155,2 (base).

Passo 4.

O composto referido no título foi preparado usando o método de ligação BOP que foi descrito na Síntese do Exemplo 1. LC/MS (M+H⁺).333,2 (base).

Exemplo 272

1'-{[1-(4-Metilfenil)ciclopropil)carbonil]espiro[pirido(3,4-d)[1,3]oxazina-4,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona

Passo 1. Benzil 3-{3-[(tert-butóxicarbonil)amino]piridin-4-il}-3-hidróxipirrolidina-1-carboxilato

A um frasco de fundo redondo seco à chama possuindo um termómetro lateral, equipamento com um agitador magnético,

foi adicionado tert-butil piridin-3-il (1,104 g, 0,005684 mol) em 75 ml THF sob atmosfera inerte. A solução foi arrefecida a -78°C e então 1,7 M de tert-butil-lítio em pentano (7,4 ml) foi adicionado gota-a-gota. A solução resultante foi agitada por 2 h a -78°C , seguida pela adição de benzil-3-oxopirrolidina-1-carboxilato (1,038 g, 0,004736 mol) em 75 ml THF. A reação foi permitida aquecer à temperatura ambiente e agitada por 5 horas. A mistura de reação foi neutralizada com cloreto de amónio saturado, diluída com água e extraída com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram tratadas com salmoura e então sulfato de magnésio, filtradas, e concentradas. O produto bruto foi purificado por *CombiFlash* usando 50-80% acetato de etilo/hexano para recuperar o material (0,9 g) e então 100% acetato de etilo para obter o produto (0,5 g). O produto foi verificado por dados de LCMS e NMR.

Passo 2. Benzil 3-(3-aminoPiridin-4-il)-3-hidróxi
pirrolidina-1-carboxilato bis(triFluoroacelate)
(sal)

A uma solução em agitação de benzil 3-{3-[(tert-butóxicarbonil)amino]piridin-4-il}-3-hidróxi pirrolidina-1-carboxilato (4,38 g, 0,0106 mol) em cloreto de metileno (12,00 mL, 0,1872 mol) à temperatura ambiente foi adicionado ácido trifluoroacético (10,00 mL, 0,1298 mol) e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 4h. LCMS (m+1, 314,2) indicou que a reação foi completada. Os agentes voláteis foram removidos e dados de NMR suportaram a formação do produto desejado.

Passo 3. Benzil 2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[pirido[3,4-d]
(1,3]oxazina-4,3'-pirrolidina]-1'-carboxilato

A uma solução de benzil 3-(3-aminoPiridin-4-il)-3-hidróxi pirrolidina-1-carboxilato bis(trifluoroacetato)

(sal) (0,4239 g, 0,0007830 mol) em 4 mL THF foi adicionado trietilamina (0,4365 mL, 0,003132 mol) a 0 °C. Então uma solução de bis(triclorometil)carbonato (0,2323 g, 0,0007830 mol) em 3 mL THF foi adicionado rapidamente. A mistura foi agitada e monitorizada por LCMS por 45 min a 0 °C. Após 4h a reação foi neutralizada com bicarbonato de sódio saturado e o produto foi extraído com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram tratadas com salmoura e então sulfato de magnésio, filtradas, e concentradas. O produto bruto foi purificado por Combiflash.

Passo 4. Espiro[pirido[3,4-d][1,3]oxazina-4,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona

A uma solução de benzil 2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[pirido[3,4-d][1,3]oxazina-4,3'-pirrolidina]-1'-carboxilato (461,00 mg, 0,0013585 mol) em diclorometano (10,00 mL, 0,1560 mol) e metanol (10 mL, 0,2 mol) foi adicionado paládio (92 mg, 0,00086 mol). A reação foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio usando um balão por 2 h. A mistura de reação foi filtrada e concentrada para gerar o produto (rendimento quantitativo).

Passo 5.

O composto referido no título foi preparado por uma reação de ligação BOP análoga à descrita para a Síntese do Exemplo 1.

Exemplo 273

1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-Piridin-4-ilpirrolidin-3-ol

Passo I. tert-butil 3-hidróxi-3-Piridin-4-ilpirrolidina-1-carboxilato

1,600 M de n-Butil-lítio em hexano (0,810 mL) foi adicionado a uma solução de hidrocloreto de 4-bromopiridina

(210 mg, 1,1 mmol) em éter (5 mL, 0,05 mol) a -78 °C. A solução foi agitada a -78 °C por 30 min e então tert-butyl 3-oxopirrolidina-1-carboxilato (200 mg, 0,001 mol) foi adicionado e a temperatura foi mantida a -78 °C por 3 horas. A mistura de reação foi neutralizada com água, extraída com AcOEt. A camada orgânica foi secada com MgSO₄, e concentrada para gerar o produto desejado.

Passo 2

3-Piridin-4-ilpirrolidin-3-ol

Ao composto acima referido foi adicionado cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano (4M, 1 mL) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas e então concentrada para gerar o produto.

Passo 3.

O composto referido no título foi preparado por uma reação de ligação BOP análoga à descrita para a Síntese do Exemplo 1.

Exemplo 274

1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-(3-fluoropiridin-4-il)pirrolidin-3-ol

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 273. LC/MS (M+H⁺).361,7.

Exemplo 275

1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-(2-fluorofenil)pirrolidin-3-ol

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 273. LC/MS (M+H⁺).360,7.

Exemplo 276

1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-[2-(hidróximetil)fenil]pirrolidin-3-ol

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 273. LC/MS (M+H⁺).372,7.

Exemplo 277

1-{(1-(4-Clorofenil)ciclopropil)carbonil}-3-piridin-2-ilpirrolidin-3-ol

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 273.

Exemplo 278

(1R)-1'-({1-[4-(Pirrolidin-1-ilmetil)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Passo 1. 1-(4-vinilfenil)ciclopropanocarbonitrilo

Uma mistura de (4-vinilfenil)acetonitrilo (2,1 g, 0,015 mol), 1-Bromo-2-cloro-etano (1,4 mL, 0,016 mol) e benziltriethylcloreto de amónio (0,2g, 0,0008 mol) numa solução aquosa de hidróxido de sódio (20m, 6 mL) foi agitada a 70°C por 1 h. A mistura de reação foi arrefecida, diluída com água e extraída com etil éter. As camadas éter combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas e concentradas para gerar o produto.

Passo 2. 1-(4-formilfenil)ciclopropanocarbonitrilo

Ozono foi utilizado para arejar uma solução de 1-(4-vinilfenil)ciclopropanocarbonitrilo (1,8 g, 0,011 mol) em cloreto de metileno (40 mL, 0,6 mol) a -78 °C até o aparecimento de uma cor azul e então azoto foi utilizado para arejar a solução por 10 minutos. Sulfito de metilo foi adicionado e a mistura foi agitada *overnight*. A mistura foi

lavada com água e salmoura sucessivamente, seca, e concentrada para originar o produto desejado.

Passo 3. 1-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]ciclopropano carbonitrilo

Uma mistura de 1-(4-formilfenil)ciclopropanocarbonitrilo (0,30 g, 0,0018 mol), pirrolidina (0,18 mL, 0,0021 mol) e triacetóxi-borohidrido de sódio (0,74g, 0,0035 mol) em metanol (5.0 mL, 0,12 mol) foi agitada à temperatura ambiente por 1 h. A reação foi ajustada a condições alcalinas (pH = 12) e extraída com acetato de etilo. O extrato combinado foi lavado com salmoura, seco, e concentrado para fornecer o produto desejado. LC/MS: 227,1 (M+H)⁺

Passo 4. Ácido 1-{4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]ciclopropanocarboxílico

Uma solução de 1-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]ciclopropanocarbonitrilo (100 mg, 0,0004 mol) em etanol (5 mL, 0,08 mol) e 50% NaOH (aq. 4 ml) e água (2 ml) foi agitada a 100 Celsius *overnight*. A mistura foi então cuidadosamente ajustada para ser levemente acídica (pH = 6) e o precipitado formado foi filtrado e secado para gerar o produto. LC/MS: 246,1 (M+H)⁺

Passo 5.

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 173.

Exemplo 280

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo

ao descrito acima para a síntese do Exemplo 232. LC/MS: 437,6 (M+H⁺).

Exemplo 281

6-Cloro-1'-{[1-(4-metilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito acima para a síntese do Exemplo 232. LC/MS: 383,6 (M+H⁺).

Exemplo 282

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito acima para a síntese do Exemplo 116. LC/MS: 416,3 (M+H⁺).

Exemplo 283

1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidin-3-ol

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para os Passos 1 e 4 do Exemplo 269. LC/MS (M+H⁺).349,1 álcool.

Exemplo 284

(1R)-1'-{[1-(2-Naftil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona.

Passo 1. Ácido 1-(2-Naftil)ciclopropanocarboxílico

Hidróxido de sódio (50% solução aquosa, 3,20 g, 0,0552 mol) foi adicionado a uma mistura de 2-naftilacetonitrilo (0,913 g, 0,00546 mol), benziltriethylcloreto de amônio (0,09 g, 0,0004 mol), e 1-Bromo-2-cloro-etano (1,58 g, 0,0110 mol) a 50 celsius por 5 h. Então 1,2-etanodiol (10,0 mL, 0,179

mol) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 100°C *overnight*. A mistura foi vertida em gelo-água (30 mL) e foi extraída com etil éter (2x 10 mL). A fase aquosa foi acidificada (pH=2) com HCl e foi extraída com acetato de etilo (4x15 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura (10 mL), secada com Na₂SO₄, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi o produto desejado, que foi diretamente usado no Passo seguinte da reação sem qualquer purificação adicional.

Passo 2.

O composto referido no título foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a síntese do Passo B do Exemplo 95. LC/MS: 385,1 (*M+H⁺*).

Exemplo 285

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito acima para a síntese do Exemplo 215. LC/MS: 442,2 (*M+H⁺*).e 464,1 (*M+Na⁺*).

Exemplo 286

(3aR,7aS)-2-{(1-(4-Clorofenil)ciclopropil}carbonil}octahidro-1H-isoindolo

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito acima para a síntese do Exemplo 1. LC/MS (*M+H⁺*).304,1.

Exemplo 287

1'-{(1(4-Clorofenil)ciclopropil)carbonil}espiro[isocromeno-3,3'-pirrolidin)-1(4H)-ona

Passo 1. Benzil 1-oxo-1,4-dihidro1'H-espiro[isocromeno-3,3'-pirrolidinaj1'-carboxilato

Para um frasco de fundo redondo foram adicionados N,N-dietil2-metilbenzamida (200 mg, 0,001 mol) e THF anidro (ca. 20 mL) e a solução foi arrefecida a -78 °C antes de adição gota-a-gota de 1,8 M de diisopropilamida de lítio em heptano (630 µL). A cor mudou para violeta, que é característico de espécies lateralmente tratadas com lítio devido à estrutura orto-quinodimetano. As espécies lateralmente tratadas com lítio foram permitidas formar-se por 40 min. e então uma solução de benzil 3-oxopirrolidina-1-carboxilato (210 mg, 0,00095 mol) em THF anidro (2 mL) foi adicionada gota-a-gota via cânula. A cor manteve-se indicando que havia excesso de espécies tratadas com lítio. Após agitação por 2h, a reação foi neutralizada por adição de NH₄Cl saturado e a mistura de reação foi permitida lentamente aquecer até à temperatura ambiente. A mistura foi diluída com H₂O (5 mL) e o produto foi extraído com EtOAc (3 x 5mL). A fase orgânica combinada foi lavada com H₂O (5 mL) e salmoura (5 mL) sucessivamente, secada (com Na₂SO₄), filtrada, e concentrada em vácuo. Os dados LC/MS sugerem que produtos cíclicos e não-cíclicos se formaram na mistura. O produto bruto foi dissolvido em tolueno e sujeito a refluxo *overnight* na presença de uma quantidade catalítica de ácido p-toluenosulfónico monohidratado (159 mg, 0,000836 mol) LC/MS: 411,1 (M+H⁺). O produto foi purificado usando Combiflash eluindo com 30 a 50% EtOAc/hexanos. LC/MS: 360,1 (M+Na⁺).

Passo 2. Desproteção Cbz

Benzil 1-oxo-1,4-dihidro1'H-espiro[isocromeno-3,3'-pirrolidina-1'-carboxilato (10 mg, 0,00003 mol) foi dissolvido em MeOH. A esta solução foi adicionado Pd/C

Paládio (10 mg, 0,000009 mol) e o vaso de reação foi selado e arejado com N₂ (g) seguido por H₂ (g) e então colocado num balão arejado com H₂ (g) por 1h. O paládio foi filtrado e o solvente foi removido do filtrado. O material bruto foi usado diretamente no Passo seguinte. LC/MS: 204,3 (M+H⁺).

Passo 3.

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito acima para a síntese do Exemplo 1. LC/MS: 382,0 (M+H⁺).

Exemplo 288

N-(tert-Butil)-2-(1-{(1-(4-Clorofenil)ciclopropil)carbonil}-3-hidróxipirrolidin-3il)benzenosulfonamida

Passo 1. 1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-pirrolidin-3-ol

3-Pirrolidinol (1,81 g, 0,0208 mol) foi adicionado a uma mistura de ácido 1-(4-Clorofenil) ciclopropanocarboxílico (3,93 g, 0,0200 mol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-ilóxitris(dimetilamino) fosfônio (8,84 g, 0,0200 mol) e 4-metilmorfolina (9,00 mL, 0,0819 mol) em N,N-dimetilformamida (20,0 mL, 0,258 mol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente *overnight*. A mistura foi diluída com acetato de etilo (100 mL) e foi lavada com NaHCO₃ (7,5%, 3x30 mL). A camada orgânica foi secada com Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O residuo foi usado diretamente no passo seguinte sem qualquer purificação adicional.

Passo 2. 1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-ona

A uma solução de 1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-ol (2,70 g, 0,0102 mol) em acetona (50 mL, 0,7 mol) foi adicionado oxidante Jone's em água

(8,00M, 1,90 mL) a 0 °C. A solução foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora e então filtrada, concentrada. O resíduo foi dissolvido em AcOEt, e a solução foi lavada com água e salmoura sucessivamente, secada com MgSO₄ e concentrada. O produto bruto foi purificado usando Combiflash eluindo com 50% AcOEt em hexanos.

Passo 3.

A uma solução de N-(tert-butil)benzenosulfonamida (569 mg, 0,00267 mol) em éter (10 mL, 0,1 mol) foi adicionado 1,7 M de tert-butil-lítio em pentano (4,7 mL) sob azoto a -78°C. A mistura foi agitada a -78 °C por 15 minutos, então a 0 °C por 1 hora. A mistura de reação então foi arrefecida até -78 °C novamente e uma solução de 1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-ona (640 mg, 0,0024 mol) em éter foi adicionada. Após agitação por 2 horas, a mistura de reação foi neutralizada com solução aquosa saturada de NH₄Cl e então extraída com EtOAc. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada com MgSO₄ e concentrada. O produto bruto foi purificado usando Combiflash eluindo com 30% AcOEt em hexanos para gerar o produto desejado. LC/MS (M+H⁺).478,0.

Exemplo 289

Ácido 2-[(1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-hidróxi pirrolidin-3-il)metil nicotínico

A uma solução de 2,2,6,6-tetrametil-piperidina (0,123 g, 0,000872 mol) em tetrahidrofurano (3,00 mL, 0,0370 mol) a -75°C foi adicionado 2,50M de n-butil-lítio em hexano (0,500 mL). Após agitação por 15 min, uma suspensão de ácido 2-metilnicotínico (120,5 mg, 0,0008787 mol) em THF (5,0 mL) foi adicionado a -55°C. A mistura foi agitada a -55 °C por 1 h. 1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-ona (100,0 mg, 0,0003792 mol, preparada nos Passos 1 e 2 do

Exemplo 288) foi adicionado à mistura acima referida e a temperatura de reação foi mantida de -50 a -40 °C. A mistura foi agitada a -40 °C por 30 minutos, então lentamente aquecida a 0 °C. À mistura foi adicionado ácido acético (0,50 mL, 0,0088 mol) a 0 °C e a mistura de reação foi agitada *overnight* enquanto deixada gradualmente aquecer até à temperatura ambiente. A mistura de reação foi cuidadosamente neutralizada com NaHCO₃ e a mistura resultante foi extraída com AcOEt (4x30 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (30 mL), secada com MgSO₄, e concentrada. O resíduo foi purificado por *Combiflash* com acetato de etilo/hexano para originar o produto desejado. LC/MS (M+H⁺).401,7.

Exemplo 290

1-{ (1- (4-Clorofenil) ciclopropil] carbonil} -3-fenilpirrolidina-3,4-diol

A uma solução de 1-{ [1- (4-Clorofenil) ciclopropil] carbonil} -3-fenil2,5-dihidro-1H-pirrólo (80 mg, 0,0002 mol, preparada usando um procedimento análogo aquele descrito no Exemplo 1) em acetona (500 µL, 0,007 mol), água (1250 µL, 0,0694 mol), e álcool tert-butilico (250 µL, 0,0026 mol), foi adicionado tetraóxido de ósmio (80 mg, 0,00001 mol) seguido por 4-óxido de 4-metilmorfolina (29 mg, 0,00025 mol). A mistura foi aquecida a 70 °C por 1 hora. Após arrefecimento, foi filtrada e o filtrado foi purificado com HPLC-prep. para gerar o produto (36,5 mg). LC/MS: *m/z* 358,0 (M+H)⁺; 379,9 (M+Na⁺).

Exemplo 291

(1R)-1'-{ (1- (2-Fluoro-4-Piridin-4-ilfenil) ciclopropil] carbonil} -3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

A uma solução de (1R)-1'-{ [1- (4-Bromo-2-fluorofenil) ciclopropil] carbonil} -3H-espiro[2-benzofuran-

1,3'-pirrolidin]-3-ona (30 mg, 0,00007 mol, este composto foi preparado usando um método análogo ao usado para a síntese do Exemplo 238) em tetrahydrofurano (0,2 mL, 0,002 mol) foram adicionados tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (3 mg, 0,000003 mol), tritertbutilfosfina (1,7 mg, 0,0000083 mol), 4-(tributylestanil)piridina (30,7 mg, 0,0000835 mol), e a mistura foi aquecida a 120°C sob micro-ondas por 30 minutos. A mistura de reação foi então filtrada e o filtrado foi diluído com metanol, e o produto foi isolado e purificado por HPLC-prep. LC/MS (M+H+).429,2.

Exemplo 292

5-Metóxi-1'-{(1-(4-metilfenil)ciclopropil)carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Passo 1. tert-butil 5-metóxi3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidina]-1'-carboxilato

Uma solução de ácido 2-bromo5-metóxibenzóico (1,85 g, 0,00801 mol) em tetrahydrofurano (50 mL, 0,6 mol) foi arrefecida abaixo de -20°C sob atmosfera N₂ e dibutilmagnésio em heptano (1,0 M, 4,2 mL) foi lentamente adicionado à solução. Então à mistura foi adicionado lentamente n-butil-lítio em hexano (2.5 M, 3,5 mL). Após agitação abaixo de -15°C por 1 hora, uma solução de tert-butil 3-oxopirrolidina-1-carboxilato (1,50 g, 0,00810 mol) em THF (20,0 mL) foi adicionada. Após agitação abaixo de -20°C por 1 hora, a reação foi neutralizada com ácido acético (10 mL). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente *overnight*. A mistura foi neutralizada e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com solução de NaHCO₃, água e salmoura sucessivamente, secada com Na₂SO₄, e filtrada. O filtrado foi concentrado para originar o produto desejado. LC/MS (M+H+).320,1.

Passo 2.

Uma mistura de tert-butil 5-metóxi-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidina]-1'-carboxilato (80,0 mg, 0,000250 mol) e HCL 4M em dioxano foi agitada por 2 horas e então concentrada. A uma solução de ácido 1-(4-metilfenil)ciclopropanocarboxílico (44,1 mg, 0,000250 mol) em diclorometano (2 mL, 0,03 mol) foi adicionado o resíduo acima referido. A solução foi arrefecida a 50°C e BOP foi adicionado. A solução foi agitada por 3 min e então DIEA foi adicionado. A solução foi agitada a 0°C por 20 min e então gradualmente permitida aquecer à temperatura ambiente com agitação *overnight*. O produto bruto foi purificado usando HPLC-prep. LC/MS (M+H+).378,1.

Exemplo 293

1'-{(1-(4-Metilfenil)ciclopropil)carbonil}-3-oxo-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidina]-5-carbonitrilo

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito acima para a síntese do Exemplo 292. LC/MS (M+H+).373,1.

Exemplo 294

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito acima para a síntese do Exemplo 250. LC/MS: 440,2 (M+H+).

Exemplo 295

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito acima para a síntese do Exemplo 250. LC/MS:

456,2 (M+H⁺).

Exemplo 296

1'-{[1-(1,3-Benzotiazol-2-il)ciclopropil]carbonil}-7H-espiro[furo(3,4-b)piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona

O material inicial ácido 1-(1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxílico foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito no Passo 1 do Exemplo 238. O material inicial hidrocloreto de 7H-espiro[furo(3,4-b)piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona foi preparado usando um procedimento análogo aquele descrito no Passo 1 do Exemplo 90. A amina e o ácido carboxílico foram sujeitas a condições de ligação BOP análogas às descritas no Passo 5 do Exemplo 82. LC/MS: 392,1 (M+H⁺).

Exemplo 297

1'-{[1-(2-Naftil)ciclopropil]carbonil}-7H-espiro[furo(3,4-b)piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona

O material inicial ácido 1-(2-Naftil)ciclopropanocarboxílico foi preparado usando um procedimento análogo aquele descrito no Passo 1 do Exemplo 238. O material inicial hidrocloreto de 7H-espiro[furo(3,4-b)piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito no Passo 1 do Exemplo 90. A amina e o ácido carboxílico foram sujeitas a condições de ligação BOP análogas às descritas no Passo 5 do Exemplo 82. LC/MS: 385,1 (M+H⁺).

Exemplo 298

1'-((1-[4-(Difluorometóxi)fenil]ciclopropil)carbonil)-7H-espiro[furo(3,4-b)piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona

O material inicial ácido 1-[4-(difluorometóxi)fenil]ciclopropanocarboxílico foi

preparado usando um procedimento análogo ao descrito no Passo 1 do Exemplo 238. O material inicial hidrocloreto de 7H-espiro[furo(3,4-b)piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito no Passo 1 do Exemplo 90. A amina e o ácido carboxílico foram sujeitas a condições de ligação BOP análogas às descritas no Passo 5 do Exemplo 82. LC/MS: 401. 1(M+H⁺).

Exemplo 299

(1R)-1'-([1-(4-{(4-Trifluorometóxi)benzil}óxi)fenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para os Passos 1 & 2 do Exemplo 104. LC/MS: 525,2 (M+H⁺).

Exemplo 300

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 105. LC/MS: 534,1 (M+H⁺).

Exemplo 301

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para os Passos 1 & 2 do Exemplo 250. LC/MS: 412,2 (M+H⁺).

Exemplo 302

(1R)-(4-(4-{1-(3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil)fenil)-1,3-tiazol-2-il]acetonitrilo

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos

aqueles descritos para os Passos 1-5 do Exemplo 142 (substituindo tioureia por 2-cianoetanotioamida no Passo 3). LC/MS: 457,1 (M+H⁺)

Exemplo 303

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para os Passos 1-5 do Exemplo 142 (substituindo tioureia por 2-cianoetanotioamida no Passo 3). LC/MS: 495,2 (M+H⁺).

Exemplo 304

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

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para os Passos 1-6 do Exemplo 210. LC/MS: 472,2 (M+H⁺).

Exemplo 305

Etil 4-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para os Passos 1-6 do Exemplo 210. LC/MS: 488,2 (M+H⁺).

Exemplo 306

(1R)-4-[(E)-2-(4-{1-[(3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil)vinil]benzonitrilo

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 122. LC/MS: 462,2 (M+H⁺).

Exemplo 307

(1R)-1'-{[1-(2-Fluoro-4-Piridin-4-ilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 291. LC/MS: 430,2 (M+H⁺).

Exemplo 308

(1R)-1'-[(1-{2-Fluoro-4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}ciclopropil)carbonil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 126. LC/MS: 487,2 (M+H⁺).

Exemplo 309

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 129. LC/MS: 451,2 (M+H⁺).

Exemplo 310

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 98, com a exceção de que os passos de ligações tiveram ordem inversa, i.e., (1R)-1'-{[1-(4-bromofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona, foi preparado primeiro pela reação mediada por BOP e subsequentemente ligado na presença de Pd(dppf) a hidrocloreto de 3,3-difluoropirrolidina. LC/MS: 440,2 (M+H⁺).

Exemplo 311

(1R)-1'-({1-[2-Fluoro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]ciclopropil}

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

Passo 1. 1'-{[1-(4-Bromo-2-fluorofenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando procedimentos análogos aqueles descritos para os Passos 1-2 do Exemplo 95. LC/MS: 430,1 & 432,1 (M+H⁺).

Passo 2.

O composto referido no título foi preparado usando uma reação de ligação mediada por cobre (I) análoga à descrita no Passo 1 do Exemplo 102. LC/MS: 436,2 (M+H⁺).

Exemplo 312

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 98. LC/MS: 418,1 (M+H⁺).

Exemplo 313

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 102. LC/MS: 420,1 (M+H⁺).

Exemplo 314

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

A uma solução de (1R)-1'-{[1-(4-bromofenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (20,0 mg, 0,0000485 mol, preparada usando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 238)

e (4S)-4-isopropil-1,3-'oxazolidin-2-ona (18,8 mg, 0,000146 mol) em tolueno recentemente destilado (0,34 mL, 0,0032 mol) foram adicionados tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (4,4 mg, 0,0000048 mol), tri-tertbutilfosfina (2,0 mg, 0,0000097 mol) e carbonato de sódio (15,8 mg, 0,0000485 mol), e a mistura foi aquecida a 50°C *overnight*. A mistura de reação foi então arrefecida à temperatura ambiente, filtrada através de celite e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por separação em HPLC-prep. LC/MS: 462,2 ($M+H^+$).

Exemplo 315

(1R)-1'-({1-[4-(2-Oxo-1imidazolidin1-il) fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito na Síntese do Exemplo 314. LC/MS: 419,2 ($M+H^+$).

Exemplo 316

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito na Síntese do Exemplo 314. LC/MS: 418,2 ($M+H^+$).

Exemplo 317

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito na Síntese do Exemplo 314. LC/MS: 461,2 ($M+H^+$).

Exemplo 318

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

Uma mistura de (1R)-1'-{[1-(4-Bromo-2-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-

1,3'-pirrolidin]-3-ona (10 mg, 0,00002 mol, preparado por métodos análogos aqueles usados para a Síntese do Exemplo 238). 2-pirrolidinona (2,4 mg, 0,000028 mol), iodeto de cobre (I) (0,2 mg, 0,000001 mol), trans-1,2-ciclohexanodiamina (0,28 µL, 0,0000023 mol), e carbonato de potássio (6,4 mg, 0,000046 mol) em tolueno (0.5 mL) e N,N-dimetilformamida (0.5 mL) foi irradiada por micro-ondas a 110°C por 30 minutos. O produto bruto foi purificado com HPLC-prep. LC/MS: m/z 435,2 ($M+H^+$); 457,1 ($M+Na^+$).

Exemplo 319

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito na síntese do Exemplo 318. LC/MS: 437,1 ($M+H^+$).

Exemplo 320

Metil-3-oxo4-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil)piperazina-1-carboxilato

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito na síntese do Exemplo 259. LC/MS: 490,2 ($M+H^+$).

Exemplo 321

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

4-Metilmorfolina ($2,0 \times 10^{-1}$ µL, 0,00018 mol) foi adicionado a uma mistura de (1R)-1'-{[1-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (15 mg, 0,000036 mol, este composto foi preparado de um modo similar ao descrito no Exemplo 163), ácido ciclopropanocarboxílico (3,4 µL, 0,000043 mol) e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-

ilóxitris(dimetilamino)fosfônio (19 mg, 0,000043 mol) em acetonitrilo (0,7 mL, 0,01 mol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente *overnight*. O produto bruto foi purificado por LCMS-prep. LC/MS: 487,3 (M+H⁺).

Exemplo 322

(1R)-1'-[(1-{6-[4-(Piridin-4-ilóxi)piperidin-1-il]piridin-3-il}

ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Dietil azodicarboxilato ($3,0 \times 10^{-1}$ µL, 0,00019 mol) foi adicionado a uma mistura de trifluoroacetato (sal) de (1R)-1'-[(1-{6-[4-(4-hidróxipiperidin-1-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (42 mg, 0,000077 mol, Exemplo 172), 4-piridinol (18 mg, 0,00019 mol) e trifenilfosfina ($5,0 \times 10^{-1}$ mg, 0,00019 mol) em tetrahidrofurano (1,0 mL, 0,012 mol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente *overnight*. O produto bruto foi purificado por LCMS-prep. LC/MS: 511,2 (M+H⁺)

Exemplo 323

(1R)-1'-[(1-{6-[(3R)-3-(Piridin-4-ilóxi)pirrolidin-1-il]piridin-3-il}

ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 322 usando trifluoroacetato (sal) de (1R)-1'-[(1-{6-[(3S)-3-hidróxipirrolidin-1-il]piridin-3-il}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona como material inicial. LC/MS: 497,2 (M+H⁺).

Exemplo 324

(1R)-1'-[(1-[4-(6-Metóxipiridin-3-il)fenil]ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 123. LC/MS: 441,2 (M+H⁺).

Exemplo 325.

[4'-(1-{[(1R)-3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)bifenil-3-il)acetonitrilo

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 123. LC/MS: 449,2 (M+H⁺).

Exemplo 326

(1R)-1'-({1-[4-(6-Aminopiridin-3-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 250. LC/MS: 426,1 (M+H⁺).

Exemplo 327

(1R)-1'-({1-[4-(6-Hidróxipiridin-3-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Uma mistura de (1R)-1'-({1-[4-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (20,0 mg, 0,0000467 mol, ver Exemplo 250 para a preparação), e acetato de amônio (0,0216 g, 0,000280 mol) em dimetil sulfóxido (0,5 mL, 0,007 mol) e água (0,1 mL) foi aquecida a 100°C num tubo selado *overnight*. O produto principal foi o fenol em vez do derivado anilina. O produto foi isolado e purificado por HPLC-prep. LC/MS: 427,2 (M+H⁺).

Exemplo 328

(1R)-1'-({1-[4-(5-Metilpiridin-2-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

A uma solução de (1R)-1'-({1-[4-(4-bromofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-

1,3'-pirrolidin]-3-ona (20 mg, 0,00005 mol, preparado como no Exemplo 238) em 1,4-dioxano (0,2 mL, 0,002 mol) foram adicionados tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (0,2 mg, 0,0000002 mol), tritertbutilfosfina (0,12 mg, $5,8 \times 10^{-7}$ mol), fluoreto de potássio (9,3 mg, 0,00016 mol) e 2-bromo5-metilpiridina (0,012 g, 0,000073 mol), e a mistura foi aquecida a 110 °C por 30 minutos. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi diluído com metanol. O produto foi isolado e purificado com HPLC-prep. LC/MS: 425,2 ($M+H^+$).

Exemplo 329

(1R)-1'-[(1-{4-((Piridin-2-ilóxi)metil)fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

A uma mistura de (1R)-1'-({1-[4-(hidróximetil)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (16,0 mg, 0,0000440 mol, preparado como no Exemplo 237), trifenilfosfina (17 mg, 0,000066 mol), e 2-hidróxipiridina (4,0 mg) em tetrahidrofurano (2 mL, 0,02 mol) foi adicionado diisopropil azodicarboxilato (14 µL, 0,000070 mol) à temperatura ambiente, e a mistura foi agitada *overnight*. O produto foi isolado e purificado por HPLC-prep. LC/MS: 441,2 ($M+H^+$).

Exemplo 330

(1R)-1'-[(1-{4-((Piridin-3-ilóxi)metil)fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 329. LC/MS: 441,2 ($M+H^+$).

Exemplo 331

(1R)-1'-[(1-{4-[(Piridin-4-ilóxi)metil]fenil}ciclopropil)carbonil]-

3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 329. LC/MS: 441,2 ($M+H^+$).

Exemplo 332**3-(1-{[(1R)-3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)benzonitrilo**

Uma mistura de (1R)-1'-{[1-(3-bromofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (30 mg, 0,00007 mol, preparado usando um procedimento análogo ao usado para a síntese do Exemplo 238), cianeto de zinco (8,5 mg, 0,000073 mol), e brometo de tetra-N-butilamônio (5,9 mg, 0,000018 mol) em N,N-dimetilformamida (0,5 mL, 0,006 mol) foi irradiada por micro-ondas (a 170 °C) por 5 minutos. O produto bruto foi isolado e purificado com HPLC-prep. LC/MS: m/z 359,1 ($M+H^+$).

Exemplo 333**(1R)-1'-[(1-Bifenil3-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 244. LC/MS: 410,1 ($M+H^+$). & 432,1 ($M+Na^+$).

Exemplo 334**(1R)-1'-{[1-(1-Naftil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 238, começando com metil-1-naftalenoacetato. LC/MS: ,384,1 ($M+1t^+$)

Exemplo 335

(1R)-1'-[(1-Quinolin-6-ilciclopropil) carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 238. LC/MS: 385,2 (M+H⁺).

Exemplo 336

(1R)-1'-(1-{4-[(5-Metilisoxazol-3-il)metóxi]fenil}ciclopropil) carbonil)-3H-espiro(2-benzofuran-1,3'-pirrolidilil)-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 114. LC/MS: m/z 445,2 (M+H)⁺; 467,2 (M+Na)⁺

Exemplo 337

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 142. LC/MS: m/z 494,2 (M+H)⁺

Exemplo 338

(1R)-1'-[(1-{4-(5-(Trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil}ciclopropil) carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Passo 1. (1R)-1'-({1-[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]ciclopropil} carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Uma mistura de 4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'il]carbonil}ciclopropil) benzonitrilo (50,0 mg, 0,000140 mol, Exemplo 236), azida de sódio (109 mg, 0,00167 mol) e cloreto de amônio (89,6 mg, 0,00167 mol) em N,N-dimetilformamida anidra (1,4 mL, 0,018 mol) num tubo micro-ondas foi irradiado com micro-ondas a

150 °C por 30 minutos. LCMS mostrou uma conversão de 60%. A mistura de reação foi então irradiada com micro-ondas a 180 °C por 20 minutos. LCMS mostrou a finalização da reação. A mistura de reação foi filtrada. O filtrado foi em HPLC-prep. para originar o produto na forma de um sólido incolor (44,5 mg, 80% em rendimento). (M+H⁺).=402,1.

Passo 2.

Uma suspensão de (1R)-1'-({1-[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (30,0 mg, 0,0000747 mol) trifluoroacético anidro (0,50 mL, 0,0035 mol) num tubo selado foi aquecida a 100 °C por 1 hora com agitação. LCMS mostrou a finalização da reação. O produto da reação de mistura foi isolado e purificado por HPLC-prep. na forma de um sólido incolor (24,0 mg, 68% em rendimento). (M+H⁺).= 470,1.

Exemplo 339

(1R)-1'-{(1-(4-tert-Butil-1,3-tiazol-2-il)ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 238. LC/MS: *m/z* 397,1 (M+H⁺)

Exemplo 340

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 238. LC/MS: *m/z* 451,0 (M+H⁺)

Exemplo 341

1',1''[1,4-Fenilenobis(ciclopropano-1,1-diilcarbonil)]bis(3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona)

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 238.

Exemplo 342

4-Hidróxi-1'-[(1-quinolin-4-ilciclopropil) carbonil]-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 95. LC/MS: m/z 402,1 ($M+H^+$).

Exemplo 343

4-Metóxi-1'-[1-quinolin-4-ilciclopropil) carbonil]-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 95. LC/MS: m/z 416,1 ($M+H^+$).

Exemplo 344

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 161. LC/MS: m/z 349,1 ($M+H^+$).

Exemplo 345

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 83. LC/MS: m/z 382,4 ($M+H^+$).

Exemplo 346

(5R)-1'-{[1-(4-Clorofenil) ciclobutilcarbonil)-7H-espiro[furo(3,4-b)piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 156. LC/MS: m/z 383,1

(M+H⁺) .

Exemplo 347

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

Passo 1. Benzil 3-hidróxi-4-fenilpirrolidina-1-carboxilato
A uma solução de benzil 3-oxo4-fenilpirrolidina-1-carboxilato (200 mg, 0,0007 mol) em tetrahydrofurano (2,0 mL, 0,025 mol) sob uma atmosfera N₂ a -78°C foi adicionado L-Selectride® em tetrahydrofurano (1 M, 4,1 mL) com agitação. A mistura foi agitada a esta temperatura por 1,5 horas. LCMS indicou que o material inicial foi consumido e a reação foi neutralizada com água. A solução foi ajustada a pH entre 6 e 7 e foi extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, secado com Na₂SO₄, filtrado e o filtrado foi concentrado. O resíduo resultante foi purificado com Combiflash, eluindo com EtOAc/hexano para gerar o produto (125 mg). LC/MS: m/z 298,0 (M+H⁺); 320,0 (M+Na⁺) .

Passo 2. 4-fenilpirrolidin-3-ol

Uma mistura de benzil 3-hidróxi-4-fenilpirrolidina-1-carboxilato (125 mg, 0,000420 mol), paládio (25 mg, 0,000023 mol) em metanol (10 mL, 0,2 mol) foi agitada sob uma atmosfera H₂ (balão com H₂) durante 2 horas. LCMS indicou que o material inicial foi consumido. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado para originar o produto (62 mg). LCMS: m/z 163,9 (M+H⁺) .

Passo 3.

O composto referido no título foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 4. LC/MS: m/z 342,1 (M+H⁺); 364,1 (M+Na⁺); 707,2 (2M+Na⁺) (trans-isómero)

Exemplo 348

**6-{(1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil)-1,3,3-trimetil-6
azabicciclo(3,2,1]octano**

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 4. LC/MS: m/z 332,6 ($M+H^+$).

Exemplo 349

**((2S,3R)-1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-
fenilpirrolidin-2-il)metanol**

Passo 1. [(2S,3R)-3-fenilpirrolidin-2-il]metanol

Borano em tetrahidrofurano (1,0 M, 1,0 mL) foi adicionado a ácido (2S,3R)-3-fenilpirrolidina-2-carboxílico (30,0 mg, 0,000157 mol) em tetrahidrofurano (1,0 mL, 0,012 mol) à temperatura ambiente. Após agitação durante 1 h o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi misturado com metanol (3x2 mL) para gerar o produto desejado, que foi diretamente usado no Passo seguinte da reação sem qualquer purificação adicional.

Passo 2.

O composto referido no título foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito na síntese do Exemplo 4. LC/MS: m/z 356,6 ($M+H^+$).

Exemplo 350

**((2S,4S)-1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-
fenilpirrolidin-2-il)metanol**

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito na síntese do Exemplo 4. LC/MS: m/z 356,6 ($M+H^+$).

Exemplo 351

((2S,4R)-1-{(1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-fenilpirrolidin-2-il)metanol

Passo 1. Metil (2S,4R)-N-tert-Butóxicarbonil-4-hidróxi-2-pirrolidinacarboxilato

A uma suspensão de hidrocloreto de metil (2S,4R)-4-hidróxipirrolidina-2-carboxilato (10,00 g, 0,05506 mol) em cloreto de metileno (50 mL, 0,8 mol) foi adicionado trietilamina (20 mL, 0,1 mol) à temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada por 15 minutos e então arrefecida a 0 °C. 4-Dimetilaminopiridina (0,8 g, 0,007 mol) e di-tert-butildicarbonato (22,00 g, 0,1008 mol) foram adicionados sequencialmente e a reação foi permitida aquecer lentamente à temperatura ambiente com agitação. A mistura de reação foi filtrada para remover o sólido e o filtrado foi então concentrado em vácuo. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (50 mL) e a solução foi lavada com HCL (20 mL) e então NaHCO₃ (10 mL) e finalmente salmoura. A camada orgânica foi então secada com MgSO₄ e concentrada em vácuo. ¹H NMR confirmou que o produto foi formado.

Passo 2. 1-tert-butil-2-metil (2S)-4-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato

Metil (2S,4R)-N-tert-butóxicarbonil-4-hidróxi-2-pirrolidinacarboxilato (2,00 g, 0,00815 mol) foi dissolvido em acetona (50,0 mL, 0,681 mol) e éter (50 mL). À solução com agitação, foi adicionado uma solução de óxido de crômio (VI) (1,90 g, 0,0190 mol) em água (5,50 mL, 0,305 mol) e . ácido sulfúrico (1,60 mL, 0,0294 mol) durante 15 minutos com a presença de um banho de gelo-água para manter a temperatura de reação próxima da temperatura ambiente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 10 minutos e então iso-propanol (10 mL) foi adicionado. A mistura foi

agitada por um período adicional de 5 min. A mistura foi filtrada através de um bloco de sílica gel e carbonato de potássio. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por *Combiflash* com acetato de etilo/hexano (25%) para originar o produto desejado (1,12 g).

Passo 3. 1-tert-butil 2-metil (2S)-4-hidróxi-4-fenilpirrolidina-1,2-dicarboxilato

Brometo de fenilmagnésio em éter (3,00M, 0,400 mL) foi adicionado a uma solução de 1-tert-butil 2-metil (2S)-4-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato (243,0 mg, 0,0009989 mol) em tetrahidrofurano (5,00 mL, 0,0616 mol) a 40 °C. A mistura de reação foi agitada entre -40 °C e -10 °C por 2h e então foi neutralizada com solução de cloreto de amônio (5 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com acetato de etilo (2 x 5 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas com Na₂SO₄, filtradas, e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi usado diretamente no Passo seguinte sem qualquer purificação adicional.

Passo 4. Metil (2S,4R)-4-fenilpirrolidina-2-carboxilato

1-tert-Butil 2-metil (2S)-4-hidróxi-4-fenilpirrolidina-1,2-dicarboxilato (0,32 g, 0,0010 mol) foi tratado com ácido trifluoroacético (1,00 mL, 0,0130 mol) e cloreto de metileno (1,00 mL, 0,0156 mol) à temperatura ambiente por 4 h. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi dissolvido em metanol (5,0 mL, 0,12 mol). Paládio (50,0 mg, 0,000470 mol) foi adicionado sob azoto e a mistura resultante foi hidrogenada com um balão contendo gás hidrogénio por 3 h. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado para originar o produto desejado, que foi diretamente usado no Passo seguinte sem qualquer purificação adicional.

Passo 5. [(2S,4R)-4-fenilpirrolidin-2-il]metanol

Tetrahidroaluminato de Lítio em tetrahidrofurano (1,00 M, 1,00 mL) foi adicionado a metil (2S,4R)-4-fenilpirrolidina-2-carboxilato (103,0 mg, 0,0005018 mol) em tetrahidrofurano (3,00 mL, 0,0370 mol) a 0 °C. Então o banho de gelo-água foi removido e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 h e foi neutralizada com salmoura (1 mL). A mistura resultante foi extraída com acetato de etilo (2 x 2 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada com Na₂SO₄, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida para originar o produto desejado que foi diretamente usado no Passo seguinte sem qualquer purificação adicional.

Passo 6.

O composto referido no título foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito na síntese do Exemplo 4. LC/MS: *m/z* 356,6 (M+H⁺).

Exemplo 352**1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidina**

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito na síntese do Exemplo 4. LC/MS: *m/z* 250,4 (M+H⁺).

Exemplo 353**1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopentil]carbonil}azepano**

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito na síntese do Exemplo 4. LC/MS: *m/z* 306,5 (M+H⁺)

Exemplo 354 .**3-Cloro-N((3S)-1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-il)-2-metilbenzenosulfonamida**

Passo 1. tert-butil ((3S)-1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-il)carbamato

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito na síntese do Exemplo 4. LC/MS: m/z 365,5 (M+H+).

Passo 2.

tert-Butil ((3S)-1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-il)carbamato

(7,30 mg, 0,0000200 mol) foi tratado com cloreto de hidrogénio em 1,4-dioxano (4,0 M, 0,50 mL) à temperatura ambiente por 30 minutos. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e acetonitrilo (1,0 mL, 0,019 mol) foi adicionado. A mistura foi então tratada com N,N-diisopropiletilamina (20,0 µL, 0,000115 mol), seguida por adição de cloreto de 3-cloro-2-metilbenzenosulfonil (4,50 mg, 0,0000200 mol) à temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 h e então acidificada (pH=2,0) com TFA. A solução foi diluída com metanol (0,80 mL) e submetida purificação por HPLC-prep. para originar o produto desejado. LC/MS: m/z 454,1 (M+H+).

Exemplo 355

Ácido (3S,4R)-1-{(1-(4-Clorofenil)ciclopropil)carbonil}-4-fenilpirrolidina-3-carboxílico

A uma solução de metil (3S,4R)-1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-fenilpirrolidina-3-carboxilato (50 mg, 0,0001 mol, Exemplo 39) em tetrahidrofurano (2 mL, 0,02 mol) foi adicionado hidróxido de lítio (9,4 mg, 0,00039 mol) e água (0,5 mL, 0,03 mol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente por 1h. A mistura de reação foi então acidificada (pH ~2) e foi extraída com AcOEt. A camada orgânica foi secada (com

MgSO₄), e concentrada para gerar o produto. LC/MS: m/z 370,4 (M+H⁺).

Exemplo 356

((3S,4R)-1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-fenilpirrolidin-3-il)metanol

A uma solução de ácido (3S,4R)-1-{(1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-fenilpirrolidina-3-carboxílico (80 mg, 0,0002 mol, Exemplo 355) em tetrahidrofurano (2 mL, 0,02 mol) foram adicionados trietilamina (0,0316 mL, 0,000227 mol) e metil cloroformato (20,0 µL, 0,000260 mol) at -15 °C. A mistura foi agitada a -15°C por 20 minutos. À mistura acima referida foi adicionado borohidrido de sódio (16,4 mg, 0,000433 mol) em THF e a mistura resultante foi agitada a 0 °C por 1 h. A mistura de reação foi neutralizada por água e então foi extraída com AcOEt. A camada orgânica foi secada com MgSO₄ e concentrada para gerar o produto. O produto foi purificado com Combiflash eluindo com 60% AcOEt em hexanos. LC/MS: m/z 356,4 (M+H⁺).

Exemplo 357

2-[1-{(1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-(hidróximetil)pirrolidin-3-il)fenol

Passo 1. N-Benzil-N(trimetilsilil)metilamina

Num frasco de fundo redondo de 3 saídas equipado com fluxo de azoto, um agitador magnético e um condensador do tipo *Friedrichs* foi adicionado (Clorometil)trimetilsilano (0,100 mol). Ao frasco foi adicionado benzilamina (0,300 mol), com agitação, e a solução resultante aquecida a 200 °C por 2,5 horas. Solução aquosa de hidróxido de sódio (0.1 N) foi adicionada de forma a hidrolizar o sal orgânico branco que se formou. A mistura foi extraída com éter e a camada éter foi secada com sulfato de magnésio e concentrada sob

pressão reduzida através de uma coluna do tipo Vigreux para originar o produto a pressão reduzida. 68-72 °C/0,7-0,8mm.

Passo 2. N-Benzil-N-metóximetil-N(trimetilsilil)metilamina
Num frasco de fundo redondado de 3 saídas equipado com fluxo de azoto e um agitador magnético foi adicionado formaldeído (74,000 mmol, $7,4000 \times 10^{-2}$ mol) (na forma de uma solução aquosa 37%). O frasco foi arrefecido a 0 °C e N-benzil-N{trimetilsilil}metilamina (10,000 g, $5,1716790 \times 10^{-2}$ mol) foi adicionado gota-a-gota com agitação. Após agitação por 10 minutos a 0 °C, metanol (6,000 mL, $0,14811874$ mol) foi adicionado numa porção única. Carbonato de potássio (4,000 g, $2,8942408 \times 10^{-2}$ mol) foi adicionado à mistura para absorver a fase aquosa. A mistura foi agitada por 1 hora, então a fase não-aquosa decantada, e então carbonato de potássio (2,000 g, $1,4471204 \times 10^{-2}$ mol) foi adicionado. A mistura foi agitada a 25 °C por 12 horas. Éter foi adicionado à mistura e a solução foi secada com carbonato de potássio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi destilado a pressão reduzida para originar o produto as a colorless liquid .

Passo 4. 2-benzil-2,3,3a,9b-tetrahidrocromeno[3,4-c]pirrol-4(1H)-ona

N-Benzil-N-metóximetil-N(trimetilsilil)metilamina (1,54 mL, $0,00600$ mol) em cloreto de metileno(0,50 mL) foi adicionado a uma mistura de coumarina (0,731 g, $0,00500$ mol) e de ácido trifluoroacético em DCM (1 M, 10 mL) à temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 1 h e foi então lavada com NaHCO₃ (2 mL) e salmoura (2 mL) sucessivamente. A fase orgânica foi secada (com Na₂SO₄), filtrada, e concentrada. O resíduo foi purificado por CombiFlash (acetato de etilo/hexano 20%) para originar o produto desejado (0,99 g).

Passo 5. 2-[1-benzil-4-(hidróximetil)pirrolidin-3-il]fenol
Tetrahidroaluminato de lítio em tetrahidrofurano (1,00 M, 1,50 mL) foi adicionado a uma solução de 2-benzil-2,3,3a,9b-tetrahidrocromeno(3,4-c)pirrol-4(1H)-ona (188,0 mg, 0,0006730 mol) em THF (2,0 mL) a 0 °C. A mistura foi agitada a 0 °C por 1 h e então neutralizada com acetona. Acetato de etilo (10 mL) foi adicionado e a mistura resultante foi tratada com NaOH (1N, 3 mL) e então foi filtrada através de um bloco de celite. O filtrado foi lavado com salmoura (2 x 5 mL) e a camada orgânica foi secada com Na₂SO₄, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida para originar o produto desejado.

Passo 6. (cis)-2-[4-(hidróximetil)pirrolidin-3-il]fenol
Uma mistura de 2-[1-benzil-4-(hidróximetil)pirrolidin-3-il]fenol (101,4 mg, 0,0003580 mol) e paládio (10% em carbono, 75 mg) em metanol (5,0 mL, 0,12 mol) foi agitada sob hidrogénio (balão) *overnight*. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi usado no passo seguinte sem qualquer purificação adicional.

Passo 7.

O composto referido no título foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito na síntese do Exemplo 4. LC/MS: *m/z* 372,5 (M+H⁺).

Exemplo 358

2-{(1-(4-Clorofenil)ciclopropil)carbonil}-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrocromeno(3,4-c)pirrolo

Uma mistura de 2-[1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-(hidróximetil)pirrolidin-3-il]fenol (13,0 mg, 0,0000350 mol), trifenilfosfina (20,0 mg, 0,0000762 mol) e diisopropil azodicarboxilato (15,0 µL, 0,0000762 mol) em

tetrahidrofurano (1,0 mL, 0,012 mol) foi agitada à temperatura ambiente por 4 h. A mistura foi diluída com metanol (0,80 mL) e o produto desejado da mistura foi isolado e purificado por HPLC-prep. LC/MS: m/z 3,54,5 (M+H+).

Exemplo 359

2-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-8-(metilsulfonil)-2,8-diazaespiro [4,5]decano

Passo 1. tert-butil 8-(metilsulfonil)-2,8-diazaespiro[4,5]decano-2-carboxilato

N,N-Diisopropiletilamina (30,0 μ L, 0,000172 mol) foi adicionado a hidrocloreto de tert-butil 2,8-diazaespiro[4,5]decano-2-carboxilato (18,5 mg, 0,0000668 mol) em acetonitrilo (1,0 mL, 0,019 mol), seguido de cloreto de metanosulfonilo (10,0 μ L, 0,000129 mol). Após agitação por 1 h o solvente foi evaporado, e o resíduo foi secado sob pressão elevada e foi usado no passo seguinte sem qualquer purificação adicional.

Passo 2. Hidrocloreto de 8-(metilsulfonil)-2,8-diazaespiro[4,5]decano

Cloreto de hidrogénio em 1,4-dioxano (4,0M, 0,50 mL) foi adicionado a tert-butil 8-(metilsulfonil)-2,8-diazaespiro[4,5]decano-2-carboxilato (21,0 mg, 0,0000659 mol) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente e o solvente foi evaporado, e o resíduo foi secado sob vácuo elevado para gerar o produto desejado. LC/MS: m/z 255,5 (M+H+).

Passo 3.

O composto referido no título foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito na síntese do Exemplo 4.

LC/MS: m/z 397,5 ($M+H^+$).

Exemplo 360

8-Acetil-2-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-2,8-diazaespiro[4,5]decano

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 359. LC/MS: m/z 361,5 ($M+H^+$).

Exemplo 361

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 4. LC/MS: m/z 327,5 ($M+H^+$).

Exemplo 362

3-(1-{[1-(4-Fenóxifenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-il)piridina

Passo 1. 4-{1-{(3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito na síntese do Exemplo 4. LC/MS: m/z 309,1 ($M+H^+$).

Passo 2.

A uma solução de 4-{1-[(3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}fenol (40,0 mg, 0,000130 mol) em cloreto de metileno (1 ml. 0,02 mol) foram adicionados ácido fenilborónico (15,8 mg, 0,000130 mol), diacetato de cobre (II) (0,0236 g, 0,000130 mol) e crivos moleculares à temperatura ambiente. Trietilamina (0,0904 mL, 0,000648 mol) foi então adicionada e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente *overnight*. A mistura de reação foi

filtrada e o filtrado foi concentrado. O produto desejado do resíduo foi isolado e purificado por HPLC-prep. LC/MS: m/z 385,1 (M+H+).

Exemplo 363

3-[1-({1-[4(Ciclopentilóxi)fenil]ciclopropil}carbonil)pirrolidin-3-il]piridina

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito na síntese do Exemplo 4. LC/MS: m/z 309,1 (M+H+)

Passo 2.

A uma solução de 4-{1-[(3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}fenol (40,0 mg, 0,000130 mol) em tetrahydrofurano foram adicionados ciclopentanol (29,4 μ L, 0,000324 mol), dietil azodicarboxilato (0,0511 mL, 0,000324 mol), e trifenilfosfina (85,0 mg, 0,000324 mol) à temperatura ambiente, e a mistura de reação foi agitada *overnight*. O produto bruto foi purificado por HPLC-prep. LC/MS: m/z 377,1 (M+H+).

Exemplo 364

tert-Butil-4-(5-{1-[(3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}piridin-1-il)piperazina-1-carboxilato

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para os Passos 1-3 do Exemplo 163. LC/MS: m/z 478,1 (M+H+).

Exemplo 365

1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-isopropilpirrolidina

Passo 1. tert-butil 3-hidróxi-3-isopropenilpirrolidina-1-carboxilato

A uma solução de tert-butil 3-oxopirrolidina-1-carboxilato (2,0 g, 0,011 mol) em tetrahidrofurano (15,4 mL, 0,190 mol) foi adicionado gota-a-gota uma solução de bromo(isopropenil)magnésio (1,80 g, 0,0124 mol) (24,8 mL) 0,5 M em THF à temperatura ambiente sob N₂. Após a adição ter sido completada, a mistura de reação foi aquecida em condições de refluxo por 15 minutos e então arrefecida à temperatura ambiente. A mistura bruta foi vertida em NH₄Cl saturado, extraída com éter (3x). A fase orgânica combinada foi secada com MgSO₄, concentrado em vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia *flash* eluindo com 0-40% EA-hexanos para gerar o produto puro na forma de um sólido branco (1,4 g). O produto foi confirmado por ¹H NMR & LC/MS (M+H-Boc) 128,1 (base), [(M+Na) 250,0].

Passo 2. Trifluoroacetato de 3-isopropenil2,5-dihidro-1H-pirrolo

tert-Butil 3-hidróxi-3-isopropenilpirrolidina-1-carboxilato (1,51 g, 0,00664 mol) foi dissolvido em ácido trifluoroacético (10,0 mL, 0,130 mol) sob N₂ à temperatura ambiente. O frasco de reação foi embrulhado com película de alumínio e a mistura foi agitada *overnight*. A mistura de reação foi então concentrada em vácuo e o resíduo foi usado diretamente no Passo seguinte sem qualquer purificação adicional.

Passo 3. 3-isopropilpirro/idine trifluoroacetato

A uma solução de trifluoroacetato de 3-isopropenil2,5-dihidro-1H-pirrolo (2,09 g, 0,00936 mol) em metanol (100,0 mL, 2,469 mol) foi adicionado 1,3 g de Pd (10% wt. Em carbono ativado), então a mistura foi hidrogenada num agitador a 43 psi durante 3 h. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi secado sob pressão elevada para gerar o produto na forma de um sólido

branco. LC-MS (M+H) 114,2 (base) [M+H] 130,1 base, para o álcool correspondente].

Passo 4.

O composto referido no título foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito na síntese do Exemplo 4.

Exemplo 366

Metil 3-(1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-il)benzoato

Passo 1. metil 3-[1-(fenóxiacetil)-2,3-dihidro-1H-pirrol-3-il]benzoato.

Uma solução de benzil 2,5-dihidro-1H-pirrolol-1-carboxilato (0,626 mL, 0,00349 mol), metil 3-bromo-benzoato (300 mg, 0,001 mol) , diacetato de paládio (II) (14 mg, 0,000063 mol), acetato de potássio (356 mg, 0,00363 mol), e brometo de *tetra-N-butilamónio* (4.50×10^{-2} mg, 0,00140 mol) em N,N-dimetilformamida (5 mL, 0,06 mol) foi agitada sob azoto a 40°C por 4 dias. A mistura de reação foi diluída com AcOEt e água. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com AcOEt. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada com MgSO₄, e concentrada para gerar o produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia **flash**, eluindo com 30 % AcOEt em hexanos.

Passo 2. Metil 3-pirrolidin-3-ilbenzoato

A uma solução de metil 3-[1 -(fenóxiacetil)-2,3-dihidro-1H-pirrol-3-il]benzoato (0,5 g, 0,001 mol) em metanol (15 mL, 0,37 mol) foi adicionado 10% Pd/C (80 mg), e a suspensão resultante foi agitada sob uma atmosfera de H₂ (balão) por 5 h. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado para originar o produto desejado.

Passo 3.

O composto referido no título foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito na síntese do Exemplo 4. LC/MS: m/z 384,4 ($M+H^+$).

Exemplo 367

**1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-(2-metilfenil)
pirrolidina**

Passo 1. 1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-(2-metilfenil)-2,5-dihidro-1H-pirrólo

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito na síntese do exemplo 4. LC/MS: m/z 338,4 ($M+H^+$)

Passo 2.

A uma solução de 1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-(2-metilfenil)-2,5-dihidro-1H-pirrólo (5 mg, 0,00001 mol) em metanol (1 mL, 0,02 mol) foi adicionado Pd/BaSO₄ (reduzido) e a mistura foi agitada sob uma atmosfera de hidrogénio à temperatura ambiente por 1 h. O produto bruto foi purificado usando HPLC-prep. LC/MS: m/z 340,4 ($M+H^+$)

Exemplo 368

**1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-(2-metóxi-fenil)
pirrolidina**

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito na síntese do Exemplo 367. LC/MS: m/z 356,4 ($M+H^+$)

Exemplo 369

**1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-(2,6-dimetilfenil)
pirrolidina**

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito na síntese do Exemplo 4. LC/MS: m/z 354,4

(M+H⁺) .

Exemplo 370

1-(4-{1-[(3-Piridin-4-ilpirrolidin-1-il) carbonil]ciclopropil}fenil)pirrolidin-2-ona

Este composto foi preparado através da ligação do composto referido no título do Exemplo 23 com 2-pirrolidinona usando um procedimento de ligação mediado por cobre análogo ao descrito para o Passo 1 do Exemplo 102. LC/MS: m/z 376,3 (M+H⁺); 398,3 (M+Na⁺) .

Exemplo 371

1-(4-{1-(3-Piridin-4-ilpirrolidin-1-il) carbonil]ciclopropil}fenil)-1,3-oxazolidin-2-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 370. LC/MS: m/z 378,2 (M+H⁺) .

Exemplo 372

4-{1-[(3-Piridin-4-ilpirrolidin-1-il) carbonil]ciclopropil}fenol

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 4. LC/MS: m/z 309,0 (M+H⁺) .

Exemplo 373

4-[1-({1-[4-(Benzilóxi) fenil]ciclopropil) carbonil]pirrolidin-3-il)piridina

Uma mistura de 4-{1-[(3-Piridin-4-ilpirrolidina 1-il) carbonil]ciclopropil}fenol (20 mg, 0,00006 mol, Exemplo 372), brometo de benzil (7,7 µL, 0,000065 mol), e carbonato de potássio (18 mg, 0,00013 mol) em N,N-dimetilformamida (200 µL, 0,002 mol) foi agitada à temperatura ambiente, *overnight*. O produto bruto foi purificado com HPLC-prep. para gerar o produto (10,3 mg), LC/MS: m/z 399,0 (M+H⁺) .

Exemplo 374

4-(1-({1-(4-alilóxi)fenil}ciclopropil}carbonil)pirrolidin-3-il)piridina

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito na síntese do Exemplo 373. LC/MS: m/z 349,1 ($M+H^+$).

Exemplo 375

4-[1-({1-[4-(piridin-4-ilóxi)fenil]ciclopropil}carbonil)pirrolidin-3-il]piridina

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito na síntese do Exemplo 362. LC/MS: m/z 386,1 ($M+H^+$).

Exemplo 377

4-(1-({1-[4-(Ciclopentilóxi)fenil]ciclopropil}carbonil)pirrolidina-3-il)piridina

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito na síntese do Exemplo 373. LC/MS: m/z 377,1 ($M+H^+$); 399,0 ($M+Na^+$).

Exemplo 378

4-[1-({1-[4-(Ciclohex-2-en-1-ilóxi)fenil]ciclopropil}carbonil)pirrolidina-3-il]piridina

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito na síntese do Exemplo 373. LC/MS: m/z 411,0 ($M+Na^+$).

Exemplo 379

3-[(4-(1-[(3-Piridin-4-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}fenóxi)metil]piridina

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito na síntese do Exemplo 373. LC/MS: m/z 400,1

(M+H)⁺; 422,1 (M+Na)⁺.

Exemplo 380

1-[(4-{1-(3-Piridin-4-ilpirrolidin-1-il) carbonil} ciclopropil} fenóxi)metil]piridina

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito na síntese do Exemplo 373. LC/MS: *m/z* 400,1 (M+H⁺), 422,1 (M+Na⁺).

Exemplo 381

4-[2-(4-{1-[(3-Piridin-4-ilpirrolidin-1-il) carbonil} ciclopropil} fenóxi)etil] morfolina

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito na síntese do Exemplo 214. LC/MS: *m/z* 422,1 (M+H⁺).

Exemplo 382

4-((3S)-1-{[1-(4-Clorofenil) ciclopropil] carbonil} pirrolidin-3-il)piridina 1-óxido

4-((3S)-1-{[1-(4-Clorofenil) ciclopropil] carbonil} pirrolidin-3-il)piridina (20 mg, 0,00006 mol, Exemplo 24) foi dissolvido em diclorometano (1 mL, 0,02 mol) e a esta solução foi adicionado ácido *m*-cloroperbenzóico (44 mg, 0,00015 mol). A mistura de reação foi agitada a 25 °C por 2,5 h. A mistura de reação então foi concentrada e o resíduo foi diluído com NaHCO₃ e metanol. O produto bruto foi purificado por HPLC-prep. LC/MS: *m/z* 343,4 (M+H⁺).

Exemplo 383

4-(1-{[1-(4-Clorofenil) ciclopropil] carbonil} pirrolidin-3-il)-3-fluoropiridina

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito na síntese do 4. LC/MS: *m/z* 345,4 (M+H⁺).

Exemplo 384**1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-isopropilpirrolidin-3-ol**

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito na síntese do Exemplo 365. LC/MS: m/z 308,1 ($M+H^+$).

Exemplo 385**3-tert-Butil-1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil} pirrolidina-3-ol**

Passo 1. tert-butil 3-tert-butil-3-hidróxi-pirrolidina-1-carboxilato

A uma solução de tert-butil 3-oxopirrolidina-1-carboxilato (500,0 mg, 0,002699 mol) em tetrahidrofurano (3,85 mL, 0,0475 mol) foi adicionado gota-a-gota uma solução de tert-butil-lítio (198,8 mg, 0,003104 mol) (1,8 mL) em pentano 1,7 M at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ sob N_2 . Após a adição ter sido completada, a mistura de reação foi aquecida à temperatura ambiente. Após agitação por 1 h, a mistura de reação foi vertida em solução aquosa saturada de NH_4Cl e a mistura resultante foi extraída com éter (3 x). A camada orgânica combinada foi secada com MgSO_4 , e concentrada em vácuo. O produto bruto foi purificado por *Combiflash* eluindo com 0-40% EtAc-hexanos para gerar o produto na forma de um sólido branco (0,0451 g). LC MS ($M+H-\text{Boc}$) 144,1

Passo 2. Hidrocloreto de 3-tert-butilpirrolidin-3-ol

tert-Butil 3-tert-butil-3-hidróxi-pirrolidina-1-carboxilato (0,60 g, 0,0025 mol) foi dissolvido numa solução de cloreto de hidrogénio em 1,4-dioxano (4N, 0,30 mL, 0,0099 mol) sob N_2 à temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada por 3 h à temperatura ambiente, então concentrada em vácuo. O produto bruto foi usado diretamente no Passo seguinte sem

qualquer purificação adicional. (M+H⁺) 144,1

Passo 3.

O composto referido no título foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito na síntese do Exemplo 4. LC/MS: *m/z* 322,2 (M+H⁺).

Exemplo 386

1-{(1-(4-Clorofenil)ciclopropil)carbonil}-3-(1-metilfenil)pirrolidin-3-ol

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito na síntese do Exemplo 273. LC/MS: *m/z* 356,4 (M+H⁺).

Exemplo 387

Metil [(1-{(1-(4-clorofenil)ciclopropil)carbonil}-3-fenilpirrolidin-3-il)óxi]acetato

Passo 1. tert-butil 3-hidróxi-3-fenilpirrolidina-1-carboxilato

A uma solução de *tert butil* 3-oxopirrolidina-1-carboxilato (1,0 g, 0,0054 mol) em éter (20,000 mL, 0,19050 mol) foi adicionado gota-a-gota uma solução de brometo de fenilmagnésio (1,12 g, 0,00621 mol) em éter (10,3 mL) à temperatura ambiente sob N₂. Após a adição ter sido completada, a mistura de reação foi aquecida em refluxo por 15 min e então arrefecida à temperatura ambiente. A mistura de reação foi vertida em NH₄Cl saturado e extraída com éter (3 x). As camadas orgânicas combinadas foram secadas com Na₂SO₄ e concentradas em vácuo. O produto foi purificado por *Combiflash* eluindo com 0-40% EtOAc-hexanos. O produto foi confirmado por ¹H NMR e LC/MS: *m/z* 286,0 (M+Na⁺).

Passo 2. tert-butil 3-(2-metóxi-2-oxoetóxi)-3-

fenilpirrolidina-1-carboxilato

A uma solução de tert-butil 3-hidróxi-3-fenilpirrolidina-1-carboxilato (480 mg, 0,0018 mol) em tolueno (20 mL, 0,2 mol) foi adicionado hidrido de sódio (80,2 mg, 0,00200 mol) e a solução foi sujeita a refluxo por 1 hora. Bromoacetato de metilo (0,190 mL, 0,00200 mol) foi então adicionado e a mistura continuou a ser agitada sob refluxo *overnight*. A mistura de reação foi permitida arrefecer à temperatura ambiente e o produto foi extraído com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, secadas com MgSO₄, e concentradas em vácuo. LC/MS: *m/z* 336,1 (M+H⁺).

Passo 3. Metil [(3-fenilpirrolidin-3-il)óxi]acetato

A tert-butil 3-(2-metóxi-2-oxoetóxi)-3-fenilpirrolidina-1-carboxilato (160 mg, 0,00048 mol) foi adicionado 4 M de cloreto de hidrogénio em 1,4-dioxano (1 mL) e a solução resultante foi agitada por 1 h. A mistura de reação foi então concentrada em vácuo e o produto bruto foi usado diretamente no Passo seguinte.

Passo 4. Metil [(1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-fenilpirrolidin-3-il)óxi]acetato

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 4. LC/MS: *m/z* 414,4 (M+H⁺).

Exemplo 388**Ácido (1-{(1-(4-Clorofenil)ciclopropil)carbonil}-3-fenilpirrolidin-3-il)óxi) acético**

A uma solução de metil [(1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-fenilpirrolidin-3-il)óxi]acetato (40,0 mg, 0,0000966 mol, Exemplo 387) em tetrahidrofurano (1 mL, 0,01 mol) foi adicionado hidróxido de lítio hidratado (4,87 mg, 0,00016 mol) em água (0,5 mL,

0,03 mol). A solução foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas e então acidificada com HCL 1N (aq). O produto foi purificado por HPLC-prep. LC/MS: m/z 400,4 (M+H⁺).

Exemplo 389

1'-{(1-(4-Clorofenil)ciclopropil)carbonil)-3-(3-cloropiridin-4-il)pirrolidina-3-ol

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 273. LC/MS: m/z 378.1 (M+H⁺).

Exemplo 390

1'-{(1-(4-Clorofenil)ciclopropil)carbonil)espiro(pirido[3,4-d][1,3]oxazina-4,3'-pirrolidin)-2(1H)-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 272.

Exemplo 391

1'-{(1-(2,4-Diclorofenil)ciclopropil)carbonil)espiro[pirido[3,4-d][1,3]oxazina-4,3'-pirrolidin)-2(1H)-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 272.

Exemplo 392

1'-{(1-(4-Bromofenil)ciclopropil)carbonil)espiro[pirido[3,4-d][1,3]oxazina-4,3'-pirrolidin)-2(1H)-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 272.

Exemplo 393

1'-{[1-(4-Metóxifenil)ciclopropil)carbonil)espiro[pirido[3,4-d][1,3]oxazina-4,3'-pirrolidin)-2(1H)-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 272.

Exemplo 394

1'-{ [1-(4-Fenóxifenil) ciclopropil] carbonil}espiro[pirido[3,4-d] [1,3] oxazina-4,3'-pirrolidin]-2 (1H) -ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 272.

Exemplo 395

1'-(1-{4-[(Trifluorometil) tiolfenil] ciclopropil} carbonil)espiro [pirido[3,4-d] [1,3] oxazina-4,3'-pirrolidin]-2 (1H) -ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 272.

Exemplo 396

1'-{ [1-(3-Bromofenil) ciclopropil] carbonil}espiro[pirido[3,4-d] [1,3] oxazina-4,3'-pirrolidin]-2 (1H) -ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 272.

Exemplo 397

1'-{ [1-(3-Metóxifenil) ciclopropil] carbonil}espiro[[3,4-d] [1,3] oxazina-4,3'-pirrolidin]-2 (1H) -ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 272.

Exemplo 398

1'-{ [1-(6-Cloropiridin-3-il) ciclopropil] carbonil}-7H-espiro[furo (3,4-b) piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 90 usando ácido 1-(6-Cloropiridin-3-il) ciclopropanocarboxílico, que foi obtido por um procedimento análogo ao descrito para os Passos 1 & 3 do Exemplo 162. LC/MS: *m/z* 370. I (M+H⁺).

Exemplo 399

1'-{ [1-(4-Metilfenil) ciclopropil] carbonil} -7H-espiro[furo(3,4-b)piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 90. LC/MS: m/z 349.1 ($M+H^+$).

Exemplo 400

1'-({1-[4-(Trifluorometil) fenil] ciclopropil} carbonil) -7H-espiro[furo(3,4-b)piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 298. LC/MS: m/z 403.1 ($M+H^+$).

Exemplo 401

1'-{ (1-(4-Metóxifenil) ciclopropil] carbonil} -7H-espiro[furo(3,4-b)piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 298. LC/MS: m/z 365,1 ($M+H^+$).

Exemplo 402

1'-({1-[4-(Trifluorometóxi) fenil] ciclopropil} carbonil) -7H-espiro[furo(3,4-b)piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 298. LC/MS: m/z 419,0 ($M+H^+$).

Exemplo 403

1'-{ [1-(4-Fluorofenil) ciclopropil] carbonil} -7H-espiro[furo(3,4-b)piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 298. LC/MS: m/z 353.1 ($M+H^+$).

Exemplo 404

1'-{ [1-(2-Cloro-4-fluorofenil) ciclopropil] carbonil} -7H-espiro[furo(3,4-b) piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 298. LCMS: m/z 387,0 ($M+H^+$).

Exemplo 405

1'-{ [1-(2,4-Difluorofenil)ciclopropil] carbonil}-7H-espiro[furo(3,4-b)piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 298. LC/MS: m/z 371,0 ($M+H^+$).

Exemplo 406

1'-{ [1-(3-Clorofenil)ciclopropil] carbonil}-7H-espiro[furo(3,4-b)piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 298. LC/MS: m/z 369,0 ($M+H^+$).

Exemplo 407

1'-{ [1-(3,4-Diclorofenil)ciclopropil] carbonil}-7H-espiro[furo(3,4-b)piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 298. LC/MS: m/z 403,0 & 405,0 ($M+H^+$).

Exemplo 408

1'-{ [1-(2,3-Difluorofenil)ciclopropil] carbonil}-7H-espiro[furo(3,4-b)piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 298. LC/MS: m/z 371,0 ($M+H^+$).

Exemplo 409

1'-{ [1-(2,4-Diclorofenil)ciclopropil] carbonil}-7H-espiro[furo(3,4-b)piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 90. LC/MS: m/z 403,0 & 405,0 ($M+H^+$).

Exemplo 410

Etil 4[5-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]piperazina-1-carboxilato

tert-Butil 4-[5-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]piperazina-1-carboxilato (10,4 mg, 0,0000200 mol, preparado por um procedimento análogo ao descrito para os Passos 1-3 do Exemplo 163) foi tratado com cloreto de hidrogénio em 1,4-dioxano (4,0 M, 20,0 µL) à temperatura ambiente por 1 h. O solvente foi evaporado e acetonitrilo (1,00 mL, 0,0191mol) foi adicionado ao resíduo seguido por N,N-diisopropiletilamina (20,0 mL, 0,000115 mol) e cloroformato de etilo (5,0 µL, 0,000052 mol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 30 min, e acidificada (pH = 2,0) com TFA, e diluída com metanol (0,8 mL). O produto desejado da solução resultante foi isolado e purificado por HPLC-prep. LC/MS: *m/z* 491,2 (M+H⁺).

Exemplo 411

(1R)-1'-[(1-{6-[4-(etilsulfonil)piperazin-1-il]piridin-3-il}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona
Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 164. LC/MS: *m/z* 511,2 (M+H⁺).

Exemplo 412

(1R)-1'-[(1-{6-[4-Metilpiperazin-1-il]piridin-3-il}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona
Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para os Passos 1-4 do Exemplo 163, com a exceção de que no Passo 4 o composto amina livre sofreu uma alquilação reductiva em vez de ser reagido com cloreto de carbamoil, como referido abaixo.

N,N-Diisopropiletilamina (8,3 µL, 0,000048 mol) foi adicionado a (1R)-1'-{(1-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropil)carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (10,0 mg, 0,0000239 mol) e formaldeído (8,90 µL, 0,000119 mol) em tetrahidrofurano (0,5 mL, 0,006 mol) e acetonitrilo (0,5 mL, 0,01 mol). A esta solução foi adicionado triacetóxi-borohidrido de sódio (25 mg, 0,00012 mol) e a reação foi agitada à temperatura ambiente *overnight*. LC/MS: *m/z*, 433,2 (M+H⁺).

Exemplo 413

(1R)-1'-{(1-[6-(4-Fenilpiperazin-1-il)piridin-3-il]

ciclopropil)carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para os Passos 1-3 do Exemplo 163. LC/MS: *m/z* 495,1 (M+H⁺).

Exemplo 414

(1R)-1'-[(1-{6-[4-(3-Metilbutanoil)piperazin-1-il]piridin-3-il}

ciclopropil)carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para os Passos 1-4 do Exemplo 163, com a exceção de que no Passo 4 a amida foi formada através de uma reação de ligação mediada por BOP como referido abaixo.

4-Metilmorfolina (2,0x10⁻¹ µL, 0,00018 mol) foi adicionada a uma mistura de (1R)-1'-{[1-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (15 mg, 0,000036 mol), ácido butanóico, 3-metil (4,4mg, 0,000043 mol) e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-ilóxitris(dimetilamino)fosfônio (19 mg, 0,000043 mol) em acetonitrilo (0,7 mL, 0,01 mol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente

overnight. O produto bruto foi purificado por LCMS-prep. LC/MS: m/z 503,3 (M+H⁺).

Exemplo 415

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para os Passos 1-4 do Exemplo 163, com a exceção de que no Passo 4 a amida foi formada através de uma reação de ligação mediada por BOP como referido abaixo. N,N-Diisopropiletilamina (8,3 µL, 0,000048 mol) foi adicionado a (1R)-1'-{[1-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (10,0 mg, 0,0000239 mol) e ciclopropanocarboxaldeído (8,93 µL, 0,000119 mol) em tetrahydrofurano (0,5 mL, 0,006 mol) e acetonitrilo (0,5 mL, 0,01 mol) seguida por triacetóxi-borohidrido de sódio (25 mg, 0,00012 mol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente *overnight*. LC/MS: m/z 473,2 (M+H⁺).

Exemplo 416

(1R)-1'-({1-[6-(2,5-Dihidro-1H-pirrol-1-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para os Passos 1-3 do Exemplo 163. LC/MS: m/z 402,2 (M+H⁺).

Exemplo 417

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para os Passos 1-3 do Exemplo 163. LC/MS: m/z 418,1 (M+H⁺).

Exemplo 418

**(1R)-1'-({1-[4-(4-Metil2-oxopiperazin-1-il) fenil]ciclopropil}
carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para os Passos 1-2 do Exemplo 259, seguida por aminação reductiva da amina livre resultante usando m procedimento análogo ao descrito no Exemplo 415. LC/MS: *m/z* 446,1 (M+H⁺).

Exemplo 419

**(1R)-1'-({1-[4-(4-Acetil-2-oxopiperazin-1-il) fenil]ciclopropil}
carbonil)-3H-espiro[2-benzofurari-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 259, Passos 1-3.

Exemplo 420

**Tert-Butil 4-[4-(1-{(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-
pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil) fenil)piperazina-1-
carboxilato**

A mistura de (1R)-1'-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (0,50 g, 0,0014 mol, ver Passos 1 & 2 do Exemplo 96), tert-butilpiperazina-1-carboxilato (0,30 g, 0,0016 mol), tert-butóxido de sódio (0,31 g, 0,0033 mol), acetato de paládio (9 mg, 0,00004 mol) e 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenil (10 mg, 0,00004 mol) foi desarejado e então carregado com azoto. À mistura foi adicionado 1,4-dioxano (10,0 mL, 0,128 mol) e a mistura resultante foi sujeita a refluxo por 1 h.

Exemplo 421

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

Passo 1. (1R)-1'-{[1-(4-piperazin-1-ilfenil)ciclopropil)-carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona tert-Butil 4-[4-(1-{(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil)fenil] piperazina-1-carboxilato (0,65 g, 0,0012 mol, ver Exemplo 420) foi dissolvido em cloreto de metileno (2,0 mL, 0,031 mol) e a esta solução foi adicionado cloreto de hidrogénio em 1,4-dioxano (4,0 M, 5,0 mL) e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 h. A mistura foi diluída com éter e o precipitado formado foi filtrado e secado para originar o produto desejado. LC-MS: 418,2 (M+H⁺).

Passo 2.

Cloreto de propanoil (5,0 µL, 0,000057 mol) foi adicionado a uma solução de (1R)-1'-{[1-(4-piperazin-1-ilfenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (20,0 mg, 0,0000478 mol) e N,N-diisopropiletilamina (27 mL, 0,00016 mol) em cloreto de metileno (1,0 mL, 0,016 mol) e a mistura foi agitada por 1h. O solvente foi removido e o produto bruto foi purificado por HPLC-prep. LC/MS: 488,2 (M+H⁺)

Exemplo 422

(1R)-1'-[(1-{4-[4-(Ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]fenil)ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona
Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para os Passos I & 2 do Exemplo 421. LC/MS: *m/z* 486,2 (M+H⁺).

Exemplo 423

(1R)-1'-[(1-{4-[4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il]fenil)ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para os Passos I & 2 do Exemplo 421.

Exemplo 424

(1R)-1'-([1-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil]ciclopropil]carbonil)-3-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Formaldeído (10,0 mg, 0,000333 mol) foi adicionado a uma solução de (1R)-1'-{[1-(4-piperazin-1-ilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (0,13 g, 0,00032 mol, Exemplo 421, Passo 1) em metanol (1,0 mL, 0,025 mol) seguida por triacetóxi-borohidrido de sódio (0,20 g, 0,00095 mol), e a mistura foi agitada por 1 h. O produto bruto foi purificado por HPLC-prep. LC/MS: 432,3 (M+H)⁺

Exemplo 425

N-Metil-N-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil)ciclopropanocarboxamida

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao Passo 1 do Exemplo 102 e os Passos 3-4 do Exemplo 258. LC/MS: *m/z* 431,1 (M+H⁺).

Exemplo 426

N-[4-(1-{[(1R)-3-Oxo-1'H,3H-Espiro(2-benzofuran-1,3'-pirrolidin)-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]acetamida

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para os Passos 1-4 do Exemplo 261. LC/MS: *m/z* 391,2 (M+H)⁺

Exemplo 427

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 257. LC/MS: *m/z* 417,2 (M+H⁺).

Exemplo 428

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 257. LC/MS: m/z 419,2 ($M+H^+$).

Exemplo 429

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 102. LC/MS: m/z 400,1 ($M+H^+$).

Exemplo 430

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 257. LC/MS: m/z 431,2 ($M+H^+$).

Exemplo 431

1-Metil-3-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'il]carbonil}ciclopropil)fenil]imidazolidina-2,4-diona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 257. LC/MS: m/z 446,2 ($M+H^+$).

Exemplo 432

(1R)-1'-{[1-(4-Morfolin-4-ilfenil)-ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

A mistura de (1R)-1'-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (30,0 mg, 0,0000816 mol, Exemplo

83), morfolina (8,5 μ L, 0,000098 mol), tert-butóxido de sódio (19 mg, 0,00020 mol), acetato de paládio (0,5 mg, 0,000002 mol) e 2-(di-t-butilfosfino)bifenil (0,7 mg, 0,000002 mol) foi desarejado e carregado com azoto. À mistura foi adicionado 1,4-dioxano (1,0 mL, 0,013 mol). A mistura resultante foi sujeita a refluxo *overnight*. O produto bruto foi purificado por HPLC-pre. LC·MS: 419,2 (M+H)⁺

Exemplo 433

1-[4-(1-{[3-Fenilpirrolidin-1-il]carbonil}ciclopropil)fenil]pirrolidina-2-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Passo 1 do Exemplo 102, começando com (3R)-1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-fenilpirrolidina (Exemplo 29). LC/MS: m/z 375,2 (M+H⁺).

Exemplo 434

3-(4-(1-{[3-Fenilpirrolidin-1-il]carbonil}ciclopropil)fenil)-1,3-oxazolidin-2-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 102, Passo 1, começando com (3R)-1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-fenilpirrolidina (Exemplo 29). LC/MS: m/z 377,2 (M+H⁺).

Exemplo 435

Metil 4-(4-(1-{[3-fenilpirrolidin-1-il]carbonil}ciclopropil)fenil)piperazina-1-carboxilato

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 258. LC/MS: m/z 434,2 (M+H⁺)

Exemplo 436

Etil 4-(4-{1-[(3-fenilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}fenil)piperazina-1-carboxilato

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 258.

Exemplo 437

1-Isobutiril-4-(4-{1-(3-fenilpirrolidin-1-il)carbonil}ciclopropil}fenil)piperazina

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 258.

Exemplo 438

1-Acetil-4-(4-{1-[(3-fenilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}fenil)piperazina

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 258. LC/MS: m/z 418,3 ($M+H$)⁺.

Exemplo 439

1-(Ciclopropilcarbonil)-4-(4-{1-[(3-fenilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}fenil)piperazina

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 258. LC/MS: m/z 444,3 ($M+H$)⁺.

Exemplo 440

1-Isobutiril-4-(5-{1-[(3-fenilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}piridin-2-il)piperazina

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 163. LC/MS: m/z 447,3 ($M+H$)⁺.

Exemplo 441

1-(Ciclopropilcarbonil)-4-(5-{1-[(3-fenilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}piridin-2-il)piperazina

il) carbonil}ciclopropil}piridin-2-il)piperazina

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 163. LC/MS: m/z 445,3 ($M+H^+$).

Exemplo 442**(1R)-1'-[(1-Piridin-3-ilciclopropil) carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para os Passos 1-2 e 4 do Exemplo 96. LC/MS: m/z 335,1 ($M+H^+$).

Exemplo 443**N-Metil-4-[5-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il] carbonil}ciclopropil)piridin-2-il)benzamida**

Passo 1. Ácido 4-[5-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il] carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]benzoico

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para os Passos 1-2 do Exemplo 173. LC/MS: m/z 455,2 ($M+H^+$).

Passo 2.

4-Metilmorfolina (12 μ L, 0,00011 mol) foi adicionada a uma mistura de ácido 4-[5-(1-{[(1 R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il] carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]benzoico (13 mg, 0,000029 mol), metilcloreto de amônio (2,9 mg, 0,000043 mol) e hexafluorofosfato de benzotriazol-lilóxitris(dimetilamino)fosfônio (14 mg, 0,000031 mol) em *N,N*-dimetilformamida (0,5 mL, 0,006 mol), e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 2h. O produto bruto foi purificado por LCMS-prep. LC/MS: m/z 468,2 ($M+H^+$).

Exemplo 444

N,N-Dimetil-4-[5-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il] benzamida

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para os Passos 1-2 do Exemplo 443. LC/MS: m/z 482,2 ($M+H^+$).

Exemplo 445

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para os Passos 1-2 do Exemplo 173. LC/MS: m/z 489,1 ($M+H^+$).

Exemplo 446

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para os Passos 1-2 e 4 do Exemplo 96. LC/MS: m/z 364,2 ($M+H^+$).

Exemplo 447

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para os Passos 1-2 do Exemplo 114. LC/MS: m/z 427,1 ($M+H^+$) 449,1 ($M+Na^+$).

Exemplo 448

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para os Passos 1-2 do Exemplo 114. LC/MS: m/z 441,1 ($M+H^+$); 463,1 ($M+Na^+$).

Exemplo 449

(1R)-1'-({1-[4-(Isoquinolin-1-ilmetóxi) fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para os Passos 1-2 do Exemplo 114. LC/MS: m/z 491,2 ($M+H^+$).

Exemplo 450

1'-{[1-(4-Vinilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 119. LC/MS: m/z 360,1 ($M+H^+$); 382,0 ($M+Na^+$).

Exemplo 451

Metil 4-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil]fenil)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato

Passo 1. Ácido 1-{4-[1-(tert-butóxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]fenil}ciclopropano carboxílico

Uma mistura de ácido 1-{4-[1-(tert-butóxicarbonil)-4-hidróxipipedidin-4-il]fenil}ciclopropanocarboxílico (300 mg, preparado como descrito no Exemplo 210, Passos 1 & 2) e ácido trifluoroacético (2 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 5 h. A mistura de reação foi então concentrada. O produto bruto foi dissolvido em tetrahidrofurano (4 mL, 0,05 mol) e a isto foi adicionado di-tert-butildicarbonato (333 mg, 0,00152 mol) e N,N-diisopropiletilamina ($6,0 \times 10^{-2}$ µL, 0,0035 mol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 5 h e então diluída com AcOEt, lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ e HCL 1 M sucessivamente, secada com MgSO₄, e concentrada em

vácuo para gerar o produto desejado.

Passo 2. Metil 4-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}

ciclopropil)fenil]-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato

O composto referido no título foi preparado usando um procedimento análogo ao descritos nos Passos 3.4 do Exemplo 163, com a omissão da hidrólise promovida por LiOH. LC/MS: m/z 473,3 ($M+H^+$).

Exemplo 452

Etil 4-[4-(1-{(1R)-3-oxo-1'H,3H'-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para os Passos 1-2 do Exemplo 451. LC/MS: m/z 487,3 ($M+H^+$).

Exemplo 453

(1R)-1'-({1-[4-(1-Acetil-1,2,3,6-tetrahidroPiridin-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para os Passos 1 & 2 do Exemplo 451. LC/MS: m/z . 457,3 ($M+H^+$).

Exemplo 454

(1R)-1'-[1-{4-[1-(3-Metilbutanoil)-1,2,3,6-tetrahidroPiridin-4-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para os Passos 1 & 2 do Exemplo 451, com a exceção de que para o último Passo o ácido clorídrico foi substituído pelo correspondente ácido carboxílico como descrito abaixo: Uma mistura de ácido 3-metil butanóico (16

mg, 0,00015 mol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-ilóxitris(dimetilamino) fosfónio (38 mg, 0,000085 mol), e N,N-diisopropiletilamina ($4,0 \times 10^{-1}$ µL, 0,00023 mol) dissolvido em N,N-dimetilformamida (0,5 mL, 0,006 mol) foi agitada à temperatura ambiente por 2 h. A mistura de reação foi então diluída com MeOH e o produto bruto foi purificado por HPLC-prep. para originar o produto desejado. LC/MS: *m/z* 499,3 (*M*+*H*⁺).

Exemplo 455

5-Hidróxi-1'-{[1-(4-metilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

A uma solução de 5-metóxi-1'-{[1-(4-metilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (40 mg, 0,0001 mol) em tetrahydrofurano (2 mL, 0,02 mol) foi adicionado L-Selectride® em tetrahydrofurano (1,0 M, 0,53 mL) e a solução resultante foi aquecida a 120 °C por 50 minutos usando radiação micro-ondas. À mistura de reação foram adicionadas pequenas gotas de água para neutralizar a reação. Então a mistura de reação foi concentrada e cerca de 3 mL solução aquosa concentrada de HCl foi adicionada para dissolver o resíduo. A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 2h. O produto bruto foi purificado usando HPLC-prep. LC/MS: *m/z* 364,2 (*M*+*H*⁺).

Exemplo 455a

1'-{(1-(4-Metilfenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-5-ol

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 454. LC/MS: *m/z* 350,2 (*M*+*H*⁺).

Exemplo 456

(1R)-1'-{(1-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-

espiro(2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Passo 1. 1-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]ciclopropanocarbonitrilo

Uma mistura de 1-(4-formilfenil)ciclopropanocarbonitrilo (0,30 g, 0,0018 mol), pirrolidina (0,18 mL, 0,0021 mol) e triacetóxi-borohidrido de sódio (0,74 g, 0,0035 mol) em metanol (5,0 mL, 0,12 mol) foi agitada à temperatura ambiente por 1 h. A mistura de reação foi ajustada a condições alcalinas (pH = 12) e extraída com acetato de etilo. O extrato orgânico combinado foi lavado com salmoura, secado e concentrado para fornecer o produto desejado. LC/MS: 227,1 (M+H⁺).

Passo 2.

O composto referido no título foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para os Passos 1, 2 e 4 do Exemplo 96.

Exemplo 457

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para os Passos 1-3 do Exemplo 163. LC/MS: *m/z* 405.1 (M+H⁺).

Exemplo 458

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para os Passos 1-3 do Exemplo 163. LC/MS: *m/z* 496,2 (M+H⁺).

Exemplo 459

Metil 4-[5-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-1'il]carbonil}ciclopropil)piridin-1-il)piperazina-1-carboxilato

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para os Passos 1-4 do Exemplo 163. LC/MS: *m/z* 478,2 (M+H⁺).

Exemplo 460

Etil 4-(5-{1-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-1-il)piperazina-1-carboxilato

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para os Passos 1-4 do Exemplo 163.

Exemplo 461

Isopropil 4-(5-{1-(3-oxo-1'H,3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-1-il)piperazina-1-carboxilato

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para os Passos 1-4 of exam'ple 163. LC/MS: *m/z* 506,2 (M+H)⁺.

Exemplo 462

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para os Passos 1-2 do Exemplo 173. LC/MS: *m/z* 446,1 & 448,1 (M+H⁺).

Exemplo 463

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para os Passos 1-2 do Exemplo 173. LC/MS: m/z 430,2 ($M+H^+$).

Exemplo 464

1'-({1-[6-(4-Fluoro2-metilfenil)piridin-3-il)ciclopropil} carbonil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para os Passos 1-2 do Exemplo 173. LC/MS: m/z 444,2 ($M+H^+$).

Exemplo 465

1'-[(1-Quinolin-4-ilciclopropil) carbonil]-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para os Passos A & B do Exemplo 95. LC/MS: m/z 386,1 ($M+H^+$).

Exemplo 466

4-Cloro-1'-[(1-quinolin-4-ilciclopropil) carbonil]-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para os Passos 1-3 do Exemplo 227. LC/MS: m/z 420,0 & 422,0 ($M+H^+$).

Exemplo 467

4-Hidróxi-1'-[(1-quinolin-4-ilciclopropil) carbonil]-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para os Passos 1-3 do Exemplo 227. LC/MS: m/z 402,1 ($M+H^+$).

Exemplo 468

4-Metóxi-1'-[(1-quinolin-4-ilciclopropil) carbonil]-3H-

espiro[furo(3,4-c)-piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para os Passos 1-3 do Exemplo 227. LC/MS: nIjz 416,1 (M+H⁺).

Exemplo 469

1'-[(1-{4-[(4-Fluorobenzil)óxi} fenil)ciclopropil) carbonil]-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para os Passos 1 & 2 do Exemplo 104. LC/MS: m/z 459,2 (M+H⁺):

Exemplo 470

1'-{ [1-(4-{ [4-(Trinorometil)benzil)óxi} fenil)ciclopropil) carbonil]-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para os Passos 1 & 2 do Exemplo 104. LC/MS: m/z 509,2 (M+H⁺).

Exemplo 471

1'-[(1-{4-[(2-Cloro-4-fluorobenzil)óxi} fenil)ciclopropil) carbonil)-3H-espiro[furo(3,4-c) piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para os Passos 1 & 2 do Exemplo 104.

Exemplo 472

1'-[(1-{4-(4-Bromo-2-fluorobenzil)óxi} fenil)ciclopropil) carbonil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para os Passos 1 & 2 do Exemplo 104. LC/MS: m/z 537,1 (M+H⁺); 559,1 (M+Na⁺).

Exemplo 473

3-Fluoro-4-[(4-{1-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-

pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil}fenóxi)metil]benzonitrilo

Uma mistura de 1'-[(1-{4-[(4-Bromo-2-fluorobenzil)óxi]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona (18 mg, 0,000033 mol, Exemplo 474), cianeto de zinco (3,9 mg, 0,000033 mol), tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0) (2 mg, 0,000002 mol), e brometo de tetra-N-butilamônio (2,7 mg, 0,0000084 mol) em N,N-dimetilformamida (0,5 mL, 0,006 mol) foi irradiado por micro-ondas a 170°C por 5 min. Após arrefecimento, o produto bruto foi purificado com HPLC-prep. para gerar 12,4 mg de produto puro. LC/MS: m/z 484,2 (M+H)⁺.

Exemplo 474**1'-[(1-{4-[1-(2-Fluorofenil)etóxi]fenil}ciclopropil) carbonil]-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito na síntese do Exemplo 105. LC/MS: m/z 473,2 (M+H⁺).

Exemplo 475**4-[1-(4-{1-(3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil}fenóxi)etil]benzonitrilo**

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 473, usando o composto referido no título do Exemplo 300 como o material inicial brometo de benzil. LC/MS: m/z 480,2 (M+H⁺).

Exemplo 476**1'-({1-[4-(Quinolin-2-ilmetóxi)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para os Passos 1-2 do Exemplo 104. LC/MS: m/z 492,2 (M+H⁺).

Exemplo 477

1'-{[1-(4-Metóxifenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Passo B do Exemplo 95. LC/MS: m/z 365,1 ($M+H^+$).

Exemplo 478

6-Cloro-1'-{[1-(4-metóxifenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 232. LC/MS: m/z 399,4 ($M+H^+$).

Exemplo 479

1'-([1-(4-Metóxifenil)ciclopropil]carbonil)-6-(trifluorometil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito na síntese do Exemplo 222. LC/MS: m/z 433,1 ($M+H^+$).

Exemplo 480

1'-([1-[4-(Ciclopentilóxi)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para os Passos 1-3 do Exemplo 213. LC/MS: m/z 419,2 ($M+H^+$); 441,1 ($M+Na^+$).

Exemplo 481

1'-([1-[4-(Alilóxi)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito na síntese do Exemplo 215. LC/MS: m/z 391,3 ($M+H^+$); 413,2 ($M+Na^+$).

Exemplo 482

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para os Passos 1-3 do Exemplo 213. LC/MS: m/z 409,2 (M+H⁺); 431,2 (M+Na⁺).

Exemplo 483

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito na síntese do Exemplo 215. LC/MS: m/z 405,1 (M+H⁺); 427,1 (M+Na⁺).

Exemplo 484

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito na síntese do Exemplo 222. LC/MS: m/z 417,1 (M+H)⁺

Exemplo 485

1'-{[1-(4-Metilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Passo B do Exemplo 95.

Exemplo 486

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para os Passos A & B do Exemplo 95. LC/MS: m/z 403,1 (M+H⁺).

Exemplo 487

1'-{[1-(4-Vinilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito na síntese do Exemplo 123. LC/MS: m/z 361,0 (M+H⁺); 383,1 (M+Na⁺).

Exemplo 488

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito na síntese do Exemplo 122. LC/MS: m/z 438,2 (M+H⁺); 460,1 (M+Na⁺).

Exemplo 489

1'-({1-(4-(1-Isobutiril-1,2,3,6-tetrahidroPiridin-4-il)fenil)ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para os Passos 1-5 do Exemplo 210. LC/MS: m/z 486,2 (M+H⁺).

Exemplo 490

1'-({1-[4-(1-Acetilpiperidin-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para os Passos 1 e 2 do Exemplo 451 com a exceção de que o Passo 1 foi modificado pela adição de 20 equivalentes de trietilsilano durante o tratamento de desidratação com TFA. LC/MS: m/z 460,2 (M+H⁺).

Exemplo 491

Etil 4-(4-{1-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-

pirrolidin]-1'-il) carbonil) ciclopropil} fenil) piperidina-1-carboxilato

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito na síntese do Exemplo 490. LC/MS: m/z 490,2 (M+H⁺).

Exemplo 492

1'-({1-[4-(1-Isobutirilpiperidin-4-il) fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito na síntese do Exemplo 454, com a exceção de que o Passo 1 do Exemplo 451 foi modificado pela adição de 20 equivalentes de trietilsilano durante o tratamento de desidratação com TFA.

Exemplo 493

1'-({1-[4-(1-Propionilpiperidin-4-il) fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito na síntese do Exemplo 492. LC/MS: m/z 474,2 (M+H⁺).

Exemplo 494

1'-[(1-{4-[1-(3-Metilbutanoil)piperidin-4-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito na síntese do Exemplo 492. LC/MS: m/z 502,3 (M+H⁺).

Exemplo 495

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo

ao descrito na síntese do Exemplo 142. LC/MS: m/z 460,2 (M+H⁺).

Exemplo 496

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a síntese do Exemplo 142. LC/MS: m/z 461,2 (M+H⁺).

Exemplo 497

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 142. LC/MS: m/z 433,2 (M+H⁺).

Exemplo 498

3-Fluoro-4-{1-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-1'il)carbonil]ciclopropil}benzonitrilo

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 208. LC/MS: m/z 378,1 (M+H⁺).

Exemplo 499

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

Num tubo de micro-ondas foi adicionado 3-Fluoro-4-{1-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-1'il)carbonil]ciclopropil}benzenocarbotiamida (35 mg, 0,000085 mol, preparado ao sujeitar o composto referido no título do Exemplo 498 a condições de reação análogas às do Exemplo 209) em etanol (0,300 mL, 0,00514 mol) e N,N-

dimetilformamida (0,75 mL, 0,0097 mol). A esta solução foi adicionada cloroacetona (0,2 mL, 0,002 mol) e o tubo foi selado e aquecido a 80 °C por 4 h usando um banho de óleo. Após 3 h a mistura tornou-se homogênea. LCMS indicou que a reação tinha sido completada. O produto bruto foi purificado por LCMS-prep. LC/MS: m/z 450,2 ($M+H^+$).

Exemplo 500

(1R)-1'-[(1-{4-[5-(Trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 338. LC/MS: m/z 471,1 ($M+H^+$).

Exemplo 501

1'-[(1-[4-(3-Metilisoxazol-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Passo 1. 1-(4-etinilfenil)ciclopropanocarbonitrilo

Uma mistura de (4-etinilfenil)acetonitrilo (1,0 g, 0,0071 mol), 1-Bromo-2-cloro-etano (1200 µL, 0,014 mol), benziltriethylcloreto de amônio (0,1 g, 0,0004 mol) e 1 mL de 50% NaOH/água (w/v) foi aquecida a 50 °C por 4 horas. O produto foi extraído com EtOAc e a fase orgânica combinada foi lavada com água e salmoura sucessivamente, secada com Na₂SO₄, filtrada, e concentrada em vácuo para gerar 1,1g do produto desejado, que foi usado no Passo seguinte sem qualquer purificação adicional.

Passo 2. 1-[4-(3-metilisoxazol-4-il)fenil]ciclopropanocarbonitrilo

A uma mistura de 1-(4-ethinilfenil)ciclopropanocarbonitrilo (200 mg, 0,001 mol) acetaldóximo (71 mg, 0,0012 mol) em tetrahydrofurano (5,0 mL, 0,062 mol) foi adicionado N-clorosuccinimida (160 mg, 0,0012 mol) em porções com

agitação. Após a adição ter sido completada, trietilamina (170 μ L, 0,0012 mol) foi adicionada, a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 dias. A mistura de reação foi diluída com acetato de etilo e lavada com água e salmoura sucessivamente, secada com MgSO_4 e filtrada, o filtrado foi concentrado para originar o produto desejado em rendimento quantitativo.

Passo 3.

O composto referido no título foi preparado usando procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 212, Passos 3 & 4. LC/MS: m/z 416,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Exemplo 502

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

Uma mistura de (1R)-1'-[(1-{4-[(E)-2-piridin-2-ilvinil]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona (20 mg, 0,00004 mol, Exemplo 488), 10% Pd-C em metanol (1 mL, 0,02 mol) foi agitada sob uma atmosfera de hidrogénio (balão) por 1,5 h. A mistura de reação foi então filtrada e concentrada para gerar o produto desejado. LC/MS: m/z 440,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); 462,2 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Exemplo 503

1'-({2-[2-Fluoro-4-(1H-pirazol-1-il) fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 126.

Exemplo 504

1'-({1-[2-Fluoro-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il) fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo(3,4c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 126.

Exemplo 505

1'-({1-[4-(3-Amino-1H-pirazol-1-il) fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo(3,4-c) piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 126. LC/MS: m/z 416,1 (M+H⁺)

Exemplo 506

1'-({1-[4-(1H-Benzimidazol-1-il)-2-fluorofenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 130

Exemplo 507

1'-[(1-{2-Fluoro-4-[2-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-1-il] fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 130.

Exemplo 508

1'-({1-[4-(2-Metóxi-1H-benzimidazol-1-il) fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 207. (CMS: m/z481,2 (M+H⁺)).

Exemplo 509

Etil 4-(4-{1-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil}fenil)piperazina-1-carboxilato

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para os Passos 1-4 do Exemplo 163, com a

exceção de que o Passo 2 foi substituído pelo seguinte protocolo: Uma mistura de metil 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxilato (0,53 g, 0,0021 mol), tert-butil piperazina-1-carboxilato (0,42 g, 0,0023 mol), fosfato de potássio (0,66 g, 0,0031 mol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (57,0 mg, 0,0000622 mol) e (diciclohexilfosfino)bifenil (21,8 mg, 0,0000622 mol) foi desarejada e então carregada com azoto. À mistura foi adicionado tolueno (8,0 mL, 0,075 mol) e a mistura resultante foi aquecida a 100°C *overnight*. A mistura foi filtrada através de um bloco de sílica gel e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por *CombiFlash* eluindo com hexano/EtOAc (max. EtOAc 20%). LC/MS: 361,2 (M+H)⁺, 305,2 (M+H-56)+

Exemplo 510

Isopropil 4-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina-1-carboxilato

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 509. LC/MS: *m/z* 505,2 (M+H⁺).

Exemplo 511

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 509. LC/MS: *m/z* 475,2 (M+H⁺).

Exemplo 512

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para o Exemplo 509. LC/MS: *m/z* 489,2 (M+H⁺).

Exemplo 513

(1R)-1'-[(1-{4-[4-(Ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 509. LC/MS: m/z 487,3 (M+H⁺).

Exemplo 514

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 509. LC/MS: m/z 497,2 (M+H⁺).

Exemplo 515

1'-({1-[4-(1-Oxopiridin-1(2H)-il)fenil]cicopropil}carbo-il)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 257. LC/MS: m/z 428,2 (M+H⁺).

Exemplo 516

Metil [4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]carbamato

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo à combinação dos Passos 1-3 do Exemplo 261 e Passo 2 do Exemplo 263. LC/MS: m/z 408,1 (M+H⁺).

Exemplo 517

N-[4-(1-{[(1R)-3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]metanosulfonamida

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 262. LC/MS: m/z 428,1 (M+H⁺).

Exemplo 518

(1R)-1'-{[1-(2-Fluorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 95. LC/MS: m/z 353,1 ($M+H^+$).

Exemplo 519

1'-{[1-(2-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 95. LC/MS: m/z 369,5 ($M+H^+$).

Exemplo 520

1'-{(1-(2-Bromofenil)ciclopropil)carbonil}-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 95. LC/MS: m/z 414,1 ($M+H^+$).

Exemplo 521

1'-{(1-[2-(Trifluorometil)fenil]ciclopropil)carbonil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 95. LC/MS: m/z 403,1 ($M+H^+$).

Exemplo 522

1'-{[2-(2-Metóxifenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 95. LC/MS: m/z 365,1 ($M+H^+$).

Exemplo 523

1'-{ [1-(2-metilfenil) ciclopropil] carbonil}-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 95. LC/MS: m/z 349,1 ($M+H^+$).

Exemplo 524

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 95. LC/MS: m/z 371,1 ($M+H^+$).

Exemplo 525

1'-{ [1-(2-Cloro6-fluorofenil) ciclopropil] carbonil}-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 95. LCMZ: m/z 387,4 ($M+H^+$).

Exemplo 526

1'-{ [1-(1-Naftil) ciclopropil] carbonil}-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 95. LC/MS: m/z 385,1 ($M+H^+$).

Exemplo 527

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo

ao descrito para a Síntese do Exemplo 222. LC/MS: m/z 421,1 ($M+H^+$).

Exemplo 528

6-Cloro-1'-{[1-(4-metilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 232. LC/MS: m/z 383,5 ($M+H^+$).

Exemplo 529

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 232. LC/MS: m/z 436,3 ($M+H^+$).

Exemplo 530

6-Cloro-1'-{[1-(2,4-difluorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 232. LC/MS: m/z 404,3 ($M+H^+$).

Exemplo 531

6-Cloro-1'-({1-[3-(difluorometóxi)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 95. LC/MS: m/z 435,4 ($M+H^+$).

Exemplo 532

1'-{[1-(2,4-Diclorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Passo 1. 1-([1-(2,4-diclorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-ol

A uma solução de 3-pirrolidinol (0,861 mL, 0,0106 mol) em N,N-dimetilformamida (5 mL, 0,06 mol) foram adicionados ácido 1-(2,4-diclorofenil)ciclopropanocarboxílico e BOP. Após a mistura ser agitada por 3 min, DIEA foi adicionado. Após a mistura de reação ser agitada por 3 h, a solução foi diluída com AcOEt, lavada com NaHCO₃ aq. saturado (x3), água e salmoura sucessivamente, secada com MgSO₄, e concentrada em vácuo.

Passo 2.

1-([1-(2-4-diclorofenil)ciclopropil)carbonil}pirrolidin-3-ona

A uma solução de 1-([1-(2,4-diclorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-ol (3,05 g, 0,0102 mol) em acetona (50 mL, 0,7 mol) foi adicionado oxidante *Jone's* em água (8,00 M, 2,54 mL) a 0 graus Celsius e a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi filtrada através de celite e o filtrado foi concentrado. O resíduo resultante foi dissolvido em AcOEt, lavado com água e salmoura sucessivamente, secado com MgSO₄, e concentrado em vácuo. O produto bruto foi purificado por *Combiflash* eluindo com 40% AcOEt em hexanos.

Passo 3.

A uma solução de 2,2,6,6-tetrametil-piperidina, (1,18 mL, 0,00700 mol) em tetrahidrofurano (30 mL, 0,4 mol) a -78 °C foi adicionado n-butil-lítio em hexano (2,5 M, 3,7 mL). Após agitação por 15 min, uma suspensão de niacina (0,287 g, 0,00233 mol) em THF foi adicionada e a mistura foi agitada a 78 °C por 10 minutos. A mistura de reação foi então quecida a -55 °C por 60 min. Uma solução de 1-([1-

(2,4-diclorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-ona (580 mg, 0,0019 mol) em THF (2 mL) foi adicionada à mistura acima refeida e a agitação foi continuada a -55 graus Celsius por 20 min. A mistura de reação foi então permitida aquecer à temperatura ambiente por 1 h e então acidificada (pH ~1) usando uma solução aquosa de HCl 6M. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente *overnight* e então neutralizada (pH ~7). O produto foi extraído da mistura com AcOEt. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, secado com MgSO₄, e concentrado em vácuo. O produto bruto foi purificado por *Combiflash* seguido por separação dos enantiômeros usando uma coluna quirais. LC/MS: m/z 402,0 & 404,0 (M+H⁺).

Exemplo 533

1'-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-metóxi-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para os Passos 1-3 do Exemplo 227. LC/MS: m/z 399,4 (M+H⁺).

Exemplo 534

1'-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-hidróxi-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para os Passos 1-3 do Exemplo 227. LC/MS: m/z 385,4 (M+H⁺).

Exemplo 535

6-Cloro-1'-{[1-(3,4-diclorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para os Passos 1-2 do Exemplo 232. LC/MS: m/z 438,4 (M+H⁺).

Exemplo 536

1'-{ [1-(4-Cloro-2-fluorofenil) ciclopropil] carbonil}-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para os Passos 1-2 do Exemplo 95. LC/MS: *m/z* 387,0 (M+H⁺); 409,0 (M+Na⁺).

Exemplo 537

6-Cloro-1'-{ [1-(2,4-difluorofenil) ciclopropil] carbonil}-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 232. LC/MS: *m/z* 405,0 (M+H⁺).

Exemplo 538

1'-{ [1-(1-Cloro-4-fluorofenil) ciclopropil] carbonil}-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 95. LC/MS: *m/z* 387,3 (M+H⁺).

Exemplo 539

1'-{ [1-(1,4-Diftuorofenil) ciclopropil] carbonil}-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 95. LC/MS: *m/z* 371,1 (M+H⁺).

Exemplo 540

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 95. LC/MS: *m/z* 381,2 (M+H⁺); 403,2 (M+Na⁺).

Exemplo 541

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 95. LC/MS: *m/z* 435,0 ($M+H^+$); 437,0 ($M+Na^+$)

Exemplo 542

(1R)-1'-{[1-(4-Clorofenil)ciclopentil] carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 4: LC/MS: *m/z* 396,5 ($M+H^+$).

Exemplo 543

1-{[1-(4-Clorofenil)ciclohexil] carbonil}azepano

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 4. LC/MS: *m/z* 320,1 ($M+H^+$).

Exemplo 544

Metil 4-[5-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il] carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]piperazina-1-carboxilato

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 410. LC/MS: *m/z* 477,2 ($M+H^+$).

Exemplo 545

N,N-Dimetil-4-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il] carbonil}ciclopropil) fenil]piperazina-1-carboxamida

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo

ao descrito para a Síntese do Exemplo 421. LCM8: m/z 489,3 (M+H⁺).

Exemplo 546

Metil 4-[3-Fluoro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina-1-carboxilato

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 421. LC/MS: m/z 494,3 (M+H⁺).

Exemplo 547

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 421. LC/MS: m/z 492,3 (M+H⁺).

Exemplo 548

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 421. LC/MS: m/z 506,2 (M+H⁺).

Exemplo 549

(1R)-1'-[(1-{4-[4-(Ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]-2-Fluorofenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 421. LC/MS: m/z 504,2 (M+H⁺).

Exemplo 550

(1R)-1'-({1-[4-(4-Acetilpiperazin-1-il)-2-fluorofenil]

ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 421. nLC/MS: m/z 478,3 ($M+H^+$).

Exemplo 551

4-[3-Fluoro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]-N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 421. LC/MS: m/z 507,3 ($M+H^+$).

Exemplo 552

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 420. LC/MS: m/z 433,2 ($M+H^+$).

Exemplo 553

N,N-Dimetil-1-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperidina-4-carboxamida

Passo 1. Ácido 1-[(Benzilóxi)carbonil]piperidina-4-carboxílico

Carbonato de sódio (1,59 g, 0,0150 mol) foi adicionado a uma solução de ácido piperidina-4-carboxílico (0,970 g, 0,00751 mol) em água (15 mL). Após o sólido ser dissolvido, cloroformato de benzilo (1,54 g, 0,00901 mol) foi adicionado gota-a-gota. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 h. A mistura foi cuidadosamente acidificada

(pH = 4) com HCl 2N, e então foi extraída com DCM (4x10 mL). A camada orgânica combinada foi secada com Na₂SO₄, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida para originar o produto desejado.

Passo 2. Benzil 4-[(dimetilamino)carbonil]piperidina-1-carboxilato

Hexafluorofosfato de Benztotriazol-1-ilóxitris(dimetilamino)fosfônio (0,442 g, 0,00100 mol) foi adicionado a uma solução de ácido 1-[(benzilóxi)carbonil]piperidina-4-carboxílico (0,263 g, 0,00100 mol) em cloreto de metileno (3,00 mL, 0,0468 mol), seguida por 4-metilmorfolina (0,440 mL, 0,00400 mol) e dimetilamina em tetrahidrofurano (2,00 M, 0,750 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 h e foi diluída com acetato de etilo (20 mL). A solução foi lavada com NaHCO₃ (7,5%, 3x5 mL) e com salmoura (5 mL) sucessivamente. A camada orgânica foi secada com Na₂SO₄, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por *Combiflash* eluindo com acetato de etilo/hexano para originar o produto desejado.

Passo 3. N,N-dimetilpiperidina-4-carboxamida

Paládio (10,0 mg, 9,40E-6 mol) foi adicionado a uma solução de benzil 4-[(dimetilamino)carbonil]piperidina-1-carboxilato (190,0 mg, 0,0006544 mol) em metanol (5,0 mL, 0,12 mol) sob azoto. A mistura foi hidrogenada com um balão preenchido com hidrogénio por 3 h. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado para originar o produto desejado.

Passo 4. N,N-Dimetil-1-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperidina-4-carboxamida

O composto referido no título foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 420. LC/MS: m/z 488,2 ($M+H^+$).

Exemplo 554

Metil 4-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil}ciclopropil)fenil]piperidina-1-carboxilato

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 490. LC/MS: m/z 475,1 ($M+H^+$).

Exemplo 555

Etil 4-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil}ciclopropil)fenil]piperidina-1-carboxilato

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 490. LC/MS: m/z 489,1 ($M+H^+$).

Exemplo 556

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 490. LC/MS: m/z 459,2 ($M+H^+$).

Exemplo 557

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 492. LC/MS: m/z 487,2

(M+H⁺) .

Exemplo 558

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 490.

Exemplo 559

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 492.

Exemplo 560

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 490. LC/MS: *m/z* 460,2 (M+H⁺) .

Exemplo 561

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 492. LCMS; *m/z* 488,2 (M+H⁺) .

Exemplo 562

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 492. LC/MS: *m/z* 414,2 (M+H⁺) .

Exemplo 563

(1R)-1'-[(1-{4-[1-(3-Metilbutanoil)piperidin-4-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 492. LC/MS: m/z 502,2 ($M+H^+$).

Exemplo 564

Metil 4-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperidina-1-carboxilato

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 490. LC/MS: m/z 476,2 ($M+H^+$)

Exemplo 565

Etil 4-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil)piperidina-1-carboxilato

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 490.

Exemplo 566

Isopropil 4-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperidina-1-carboxilato

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 490. LC/MS: m/z 504,3 ($M+H^+$).

Exemplo 567

Metil 4-hidróxi-4-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperidina-1-

carboxilato

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para os Passos 1-5 do Exemplo 210, com a exceção de que a desidratação mediada por TFA no Passo 4 foi omitida. LC/MS: m/z 491,2 (M+H⁺).

Exemplo 568

Etil 4-hidróxi-4-[4-(1-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil)fenil]piperidina-1-carboxilato

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para os Passos 1-5 do Exemplo 210, com a exceção de que a desidratação mediada por TFA no Passo 4 foi omitida. LC/MS: m/z 505,3 (M+H⁺).

Exemplo 569

Metil 4-(5-{1-[(3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito nos Passos 1-4 do Exemplo 163. LC/MS: m/z 436,2 (M+H⁺).

Exemplo 570

Etil 4-(5-{1-[(3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}piridin-1-il)piperazina-1-carboxilato

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito nos Passos 1-4 do Exemplo 163.

Exemplo 571

1-Acetil-4-(5-{1-[(3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}piridin-1-il)piperazina

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito nos Passos 1-4 do Exemplo 163. LC/MS: m/z 420,2 (M+H⁺).

Exemplo 572

1-Isobutiril-4-(5-{1-[(3-piridin-1-ilpirrolidin-1-il) carbonil]}ciclopropil}piridin-2-il)piperazina

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 321. LC/MS: m/z 448,3 (M+H⁺).

Exemplo 573

1-(Ciclopropilcarbonil)-4-(5-{1-[(3-piridin-1-ilpirrolidin-1-il) carbonil]}ciclopropil}piridin-1-il)piperazina

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 321. LC/MS: m/z 446,3 (M+H⁺).

Exemplo 574

Isopropil 4-[4-(1-{[(1R)-1-oxo-1'H,3H-espiro[3-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il] carbonil}ciclopropil) fenil]piperazina-1-carboxilato

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 421. LC/MS: m/z 504,3 (M+H⁺).

Exemplo 575

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 250. LC/MS: m/z 508,2 (M+H⁺).

Exemplo 576

N-Etil-N-metil-5-(4-(1-{(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il) carbonil}ciclopropil) fenil)piridina-2-carboxamida

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo

ao descrito para a Síntese do Exemplo 250. LC/MS: m/z 496,6 ($M+H^+$).

Exemplo 577

N,N-Dietil-5-[4-(1-{(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piridina-2-carboxamida

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 250. LC/MS: m/z 510,2 ($M+H^+$).

Exemplo 578

tert-Butil 4-[5-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]fenil}carbamato

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 173. LC/MS: m/z 526,2 ($M+H^+$).

Exemplo 579

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 163, Passos 1-3.

Exemplo 580

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 163, Passos 1-3. LC/MS: m/z 419,2 ($M+H^+$).

Exemplo 581

(1R)-1'-[1-(2-Fluoro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro(2-benzofuran-1,3'-

pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 257. LC/MS: m/z 435,2 ($M+H^+$); 457,1 ($M+Na^+$).

Exemplo 582

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 257. LC/MS: m/z 438,1 ($M+H^+$).

Exemplo 583

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 257. LC/MS: m/z 403,2 ($M+H^+$).

Exemplo 584

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 257. LC/MS: m/z 421,1 ($M+H^+$).

Exemplo 585

1'-({1-[4-(2-Oxoazetidin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 257. LC/MS: m/z 404,2 ($M+H^+$).

Exemplo 586

**(1R)-1'-({1-[2-Fluoro-4-(2-oxoazetidin-1-il) fenil]ciclopropil}
carbonil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 257. LC/MS: m/z 422,2 ($M+H^+$).

Exemplo 587

Propil 4-[5-(1-{ [(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 410. LC/MS: m/z 505,2 ($M+H^+$).

Exemplo 588

Isobutil 4-[5-(1-{ ((1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 410. LC/MS: m/z 519,3 ($M+H^+$).

Exemplo 589

Isopropil 4-[5-(1-{ ((1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il] piperazine-1-carboxilato

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 410. LC/MS: m/z 505,3 ($M+H^+$).

Exemplo 590

Etil 4-[4-(1-{(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina-1-carboxilato

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 421. LC/MS: m/z 490,3 ($M+H^+$).

Exemplo 591

Propil 4-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina-1-carboxilato

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 421. LC/MS: m/z 504,3 ($M+H^+$).

Exemplo 592

Isobutil 4-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina-1-carboxilato

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 421. LC/MS: m/z 518,3 ($M+H^+$).

Exemplo 593

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito no Passo 1 do Exemplo 421, seguida de uma ligação mediada por BOP que foi descrita no Exemplo 414. LC/MS: m/z 500,3 ($M+H^+$).

Exemplo 594

(1R)-1'-[(1-{4-[4-(Ciclopropilacetil)piperazin-1-il]-2-fluorofenil}

ciclopropil) carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito no Passo 1 do Exemplo 421, seguida de uma ligação mediada por BOP que foi descrita no Exemplo 414. LC/MS: *m/z* 518,2 (M+H⁺).

Exemplo 595**(1R)-1'-[(1-{4-[4-(3-Metilbutanoil)piperazin-1-il]fenil}****ciclopropil) carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito no Passo 1 do Exemplo 421, seguida de uma ligação mediada por BOP que foi descrita no Exemplo 414. LC/MS: *m/z* 502,3 (M+H⁺).

Exemplo 596**(1R)-1'-[(1-{1-Fluoro-4-[4-(3-metilbutanoil)piperazin-1-il]fenil}****ciclopropil) carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona**

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito no Passo 1 do Exemplo 421, seguida de uma ligação mediada por BOP que foi descrita no Exemplo 414. LC/MS: *m/z* 520,3 (M+H⁺).

Exemplo 597**(1R)-1'-[(1-{4-(4-(Tetrahidro-1H-piran-4-ilcarbonil)piperazin-1'-****il]fenil)ciclopropil) carbonil]-3H-espiro(1-benzofuran-1,3'-pirrolidin)-3-ona**

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito no Passo 1 do Exemplo 421, seguida de uma ligação mediada por BOP que foi descrita no Exemplo 414. LC/MS: *m/z* 530,3 (M+H⁺).

Exemplo 598

Etil 4-[3-Fluoro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil)fenil]piperazina-1-

carboxilato

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito nos Passos 1 & 2 do Exemplo 421. LC/MS: m/z 508,3 ($M+H^+$).

Exemplo 599

Propil 4-[3-Fluoro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro(2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil}ciclopropil)fenil)piperazina-1-carboxilato

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito nos Passos 1 & 2 do Exemplo 421. LC/MS: m/z 522,3 ($M+H^+$).

Exemplo 600

4-[3-Fluoro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]-N-metilpiperazina-1-carboxamida

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito nos Passos 1 & 2 do Exemplo 421. LC/MS: m/z 493,1 ($M+H^+$).

Exemplo 601

(1R)-1'-[(1-{2-Fluoro-4-[4-(3-metilbutanoil)piperazin-1-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito no Passo 1 do Exemplo 421, seguida de uma ligação mediada por BOP que foi descrita no Exemplo 414. LC/MS: m/z 520,3 ($M+H^+$).

Exemplo 602

(1R)-1'-[(1-{4-[4-(Ciclopropilacetil)piperazin-1-il]-2-fluorofenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito no Passo 1 do Exemplo 421, seguida de uma

ligação mediada por BOP que foi descrita no Exemplo 414.
LC/MS: m/z 518:2 ($M+H^+$).

Exemplo 603

Metil 4-[3-Fluoro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina-1-carboxilato

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito nos Passos 1 & 2 do Exemplo 421. LC/MS: m/z 495,2 ($M+H^+$).

Exemplo 604

Etil 4-[3-Fluoro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina-1-carboxilato

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito nos Passos 1 & 2 do Exemplo 421. LC/MS: m/z 509,2 ($M+H^+$).

Exemplo 605

Propil 4-[3-Fluoro-4-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina-1-carboxilato

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito nos Passos 1 & 2 do Exemplo 421.

Exemplo 606

i-Propil 4-[3-Fluoro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina-1-carboxilato

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito nos Passos 1 & 2 do Exemplo 421.

Exemplo 607

***i*-Butil 4-[3-Fluoro-4-(1-{ [(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il] carbonil}ciclopropil) fenil] piperazina-1-carboxilato**

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito nos Passos 1 & 2 do Exemplo 421. ...CMS: *m/z* 537.1 (M+H⁺).

Exemplo 608

(1R)-1'-[(1-{4-[4-(Ciclopropilcarbonil)piperazina-1-il]-2-fluorofenil}ciclopropil) carbonil]-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito no Passo 1 do Exemplo 421, seguida de uma ligação mediada por BOP que foi descrita no Exemplo 414.

Exemplo 609

(1R)-1'-[(1-{2-Fluoro-4-[4-(3-metilbutanoil)piperazin-1-il) fenil}ciclopropil) carbonil]-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito no Passo 1 do Exemplo 421, seguida de uma ligação mediada por BOP que foi descrita no Exemplo 414. LC/MS: *m/z* 521,3 (M+H⁺).

Exemplo 610

N,N-Dimetil-5[4-(1-{ [(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il] carbonil}ciclopropil) fenil]piridina-2-carboxamida

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito nos Passos 1 & 2 do Exemplo 250. LC/MS: *m/z* 482,2 (M+H⁺).

Exemplo 611

N-Etil-5-[4-(1-{ [(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-

pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil) fenil]piridina-2-carboxamida

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito nos Passos 1 & 2 do Exemplo 250. LC/MS: m/z 482,2 ($M+H^+$).

Exemplo 612**N-Isopropil-5-[4-(1-{(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-****pirrolidin)-1'-il]carbonil)ciclopropil) fenil] piridina-2-carboxamida**

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito nos Passos 1 & 2 do Exemplo 250. LC/MS: m/z 496,2 ($M+H^+$).

Exemplo 613**5-[3-Fluoro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-****pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil) fenil]-N-metilpiridina-2-carboxamida**

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito nos Passos 1 & 2 do Exemplo 250. LC/MS: m/z 486,2 ($M+H^+$).

Exemplo 614**5-[3-Fluoro-4-(1-{((1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-****pirrolidin]-1'-il)carbonil)ciclopropil) fenil]-N-etilpiridina-2-carboxamida**

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito nos Passos 1 & 2 do Exemplo 250. LC/MS: m/z 500,2 ($M+H^+$).

Exemplo 615**5-[3-Fluoro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro(2-benzofuran-1,3'-****pirrolidin]-1'-il)carbonil)ciclopropil) fenil]-N-i-propilpiridina-2-carboxamida**

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito nos Passos 1 & 2 do Exemplo 250. LC/MS: m/z

514,2 (M+H⁺).

Exemplo 616

5-[3-Fluoro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil)-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito nos Passos 1 & 2 do Exemplo 250. LC/MS: *m/z* 500,2 (M+H⁺).

Exemplo 617

5-[3-Fluoro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil)-N-metilpiridina-2-carboxamida

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito nos Passos 1 & 2 do Exemplo 250. LC/MS: *m/z* 487,2 (M+H⁺).

Exemplo 618

N-Etil-5-[3-Fluoro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piridina-2-carboxamida

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito nos Passos 1 & 2 do Exemplo 250. LC/MS: *m/z* 501,2 (M+H⁺).

Exemplo 619

5-[3-Fluoro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-1'il]carbonil}ciclopropil)fenil]-N-isopropilpiridina-2-carboxamida

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito nos Passos 1 & 2 do Exemplo 250. LC/MS: *m/z* 515,2 (M+H⁺).

Exemplo 620

5-[3-Fluoro-4-(1-{ [(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]-N,N-dimetilpiridina-3-carboxamida

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito nos Passos 1 & 2 do Exemplo 250. LC/MS: m/z 501,2 (M+H⁺).

Exemplo 621

6-[3-Fluoro-4-(1-{ [(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]-N-metilnicotinamida

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito nos Passos 1 & 2 do Exemplo 250. LC/MS: m/z 486,1 (M+H⁺).

Exemplo 622

6-[3-Fluoro-4-(1-{ [(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]-N,N-dimetilnicotinamida

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito nos Passos 1 & 2 do Exemplo 250. LC/MS: m/z 500,2 (M+H⁺).

Exemplo 623

N-Metil-6-[4-(1-{ [(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]nicotinamida

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito nos Passos 1 & 2 do Exemplo 250. LC/MS: m/z 468,2 (M+H⁺).

Exemplo 624

N,N-di-Metil-6-[4-(1-{ [(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]nicotinamida

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo

ao descrito nos Passos 1 & 2 do Exemplo 250. LC/MS: m/z 482,2 ($M+H^+$).

Exemplo 625

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito na Síntese do Exemplo 454. LC/MS: m/z 485,3 ($M+H^+$).

Exemplo 626

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito na Síntese do Exemplo 454. LC/MS: m/z 471,3 ($M+H^+$).

Exemplo 627

(1R)-1'-({1-[3-Fluoro-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito na Síntese do Exemplo 94. LC/MS: m/z 433,1 ($M+H^+$).

Exemplo 628

Metil 4-(4-{1-[(4,4-dimetil-2-oxo-1-oxa-7-azaespiro(4,4]non-7-il)carbonil]ciclopropil}-3-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato

Passo 1. tert-butil 3-(1,1-dimetilprop-2-en-1-il)-3-hidróxipirrolidina-1-carboxilato

A uma suspensão de *tert-butil 3-oxopirrolidina-1-carboxilato* (2,40 g, 0,0130 mol), 4-Bromo-2-metil-2-buten-1-ol (3,00 mL, 0,0260 mol) em 15,0 mL cloreto de amônio saturado e tetrahydrofurano (3,00 mL, 0,0370 mol) foi adicionado

zinco (1,70 g, 0,0260 mol) à temperatura ambiente. Logo após a agitação começar, gás e calor foram libertados. Após 30 a 45 min., a mistura de cor cinza clara resultante foi filtrada através de celite. O filtrado foi extraído com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura, secadas (Na_2SO_4) e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado em sílica gel, eluindo com 0 a 40% EtOAc em hexano, para originar o produto desejado. LCMS ($\text{M}+\text{Na}^+$) 278,2.

Passo 2. tert-butil 4,4-dimetil-2-oxo-1-oxa-7-azaespiro[4,4]nonano-7-carboxilato

A uma solução de complexo borano-sulfito de dimetilo (0,409 mL, 0,00460 mol) em cloreto de metileno (6,00 mL, 0,0936 mol) foi lentamente adicionada uma solução de tert-butil 3-(1,1-dimetilprop-2-en-1-il)-3-hidróxipirrolidina-1-carboxilato (3,20 g, 0,0125 mol) em cloreto de metileno (6,00 mL, 0,0936 mol) com agitação à temperatura ambiente. Após 2h, a mistura de reação foi lentamente adicionada a uma solução de óxido de cromo (VI) (7,52 g, 0,0752 mol) em ácido acético (45,00 mL, 0,7915 mol) e água (5,00 mL, 0,278 mol) a 5 °C. Após agitação da mistura de reação à temperatura ambiente por 12h, água (60 mL) e cloreto de metileno (30 mL) foram adicionados. A camada orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída adicionalmente com cloreto de metileno (2x 30 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (2 x 30 mL), secadas e concentradas. O resíduo foi purificado em sílica gel, eluindo com 0 a 50% EtOAc em hexano; para originar o produto. LCMS ($\text{M}+\text{Na}^+$) 292,2.

Passo 3. hidrocloreto de 4,4-dimetil-1-oxa-7-azaespiro[4,4]nonan-2-ona

tert-Butil 4,4-dimetil-2-oxo-1-oxa-7-azaespiro[4,4]nonano-7-carboxilato (0,20 g, 0,00074 mol) foi tratado com

cloreto de hidrogénio em 1,4-dioxano (4,00 M, 5,00 mL) à temperatura ambiente por 2h. Os agentes voláteis foram removidos em vácuo e o sal de HCl resultante foi usado diretamente no Passo seguinte sem qualquer purificação adicional. LCMS (M+H⁺).170,2.

Passo 4. Ácido 1-(4-Bromo-2-fluorofenil)ciclopropanocarboxílico

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito no Passo 1 do Exemplo 238. Análise de NMR confirmou a formação do produto desejado, que foi usado no Passo seguinte sem qualquer purificação adicional.

Passo 5. tert-butil 4-(4-{1-[(4,4-dimetil-2-oxo-1-oxa-7-azaespiro[4,4]non-7-il)carbonil]ciclopropil}-3-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato

A uma mistura de hidrocloreto de 4,4-dimetil-1-oxa-7-azaespiro[4,4]nonan-2-ona (20,3 mg, 0,0000988 mol) e ácido 1-{4-[4-(tert-butóxicarbonil)piperazin-1-il]-2-fluorofenil}ciclopropanocarboxílico (36,0 mg, 0,0000988 mol) em N,N-dimetilformamida (0,30 mL, 0,0039 mol) foi adicionado hexafluorofosfato de benzotriazol-1-ilóxitris(dimetilamino) fosfónio (48,1 mg, 0:000109 mol) seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,0206 mL, 0,000118 mol). Após agitação à temperatura ambiente por 1h, a mistura de reação foi neutralizada com água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura, e secas. O resíduo bruto foi usado diretamente no Passo seguinte sem qualquer purificação adicional. LCMS (M+H⁺) 516,3; (M+Na⁺) 538,3.

Passo 6. Metil 4-(4-{1-[(4,4-dimetil-2-oxo-1-oxa-7-azaespiro[4,4]non-7-il)carbonil]ciclopropil}-3-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato

tert-Butil 4-(4-{1-[(4,4-dimetil-2-oxo-1-oxa-7-

azaespiro[4,4]non-7-il)carbonil]ciclopropil}-3-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato (25,0 mg, 0,0000485 mol) foi tratado com TFA. Após agitação à temperatura ambiente por 30 min, os agentes voláteis foram removidos em vácuo e o resíduo foi secado em vácuo elevado. O sal de TFA resultante foi dissolvido em cloreto de metileno (0,25 mL, 0,0039 mol) e a este foi adicionado trietilamina (0,0203 mL, 0,000145 mol) seguida por cloroformato de metilo (0,00749 mL, 0,0000970 mol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 h e então os agentes voláteis foram removidos em vácuo. O resíduo foi diluído com metanol e aplicado diretamente em HPLC-RP para produzir o produto desejado. LCMS ($M+H^+$) 474,2.

Exemplo 629

Etil 4-(4-{1-[(4,4-dimetil-2-oxo-1-oxa-7-azaespiro[4,4]non-7-il)carbonil]ciclopropil}-3-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito nos Passos 1-6 do Exemplo 628. LC/MS: m/z 488,3 ($M+H^+$).

Exemplo 630

7-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4,4-dimetil-1-oxa-7-azaespiro[4,4]nonan-2-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito nos Passos 1-3 e 5 do Exemplo 628. LC/MS: m/z 348,2 ($M+H^+$).

Exemplo 631

Metil 4-(3-Fluoro-4-{1-[(3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}fenil)piperazina-1-carboxilato

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 421. LC/MS: m/z 453,2 ($M+H^+$).

Exemplo 632

Metil 4-(5-{1-[(3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil] ciclopropil} piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito nos Passos 1-4 do Exemplo 163. LC/MS: m/z 436,2 ($M+H^+$).

Exemplo 633

Etil 4-(5-{1-[(3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil] ciclopropil} piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito nos Passos 1-4 do Exemplo 163. LC/MS: m/z 450,3 ($M+H^+$).

Exemplo 634

1-Acetil-4-(5-{1-[(3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil] ciclopropil}piridin-2-il)piperazina

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito nos Passos 1-4 do Exemplo 163. LC/MS: m/z 420,2 ($M+H^+$); 442,3 ($M+Na^+$).

Exemplo 635

1-(3-Metilbutanoil)-4-(5-{1-[(3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}piridin-2-il)piperazina

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito nos Passos 1-4 do Exemplo 163.

Exemplo 636

1-(Ciclopropilcarbonil)-4-(5-{1-[(3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]cicloropil}piridin-2-il)piperazina

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito nos Passos 1-4 do Exemplo 163. LC/MS: m/z 446,3 ($M+H^+$); 468,2 ($M+Na^+$).

Exemplo 637

Metil 4-(3-Fluoro-4-{1-(1,3,3-trimetil-6-azabicciclo[3,2,1]oct-6-il)carbonil}ciclopropil}fenil)piperazina-1-carboxilato

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 421. LC/MS: m/z 458,2 ($M+H^+$).

Exemplo 638

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

Passo 1. 1-(6-Cloropiridin-3-il)ciclopropanocarbonitrilo

A uma mistura agitada de (6-Cloropiridin-3-il)acetonitrilo (8,00 g, 0,0524 mol), benziltriethylcloreto de amônio (0,8 g, 0,004 mol), e 1-Bromo-2-cloro-etano (8,69 mL, 0,105 mol) foi adicionado gota-a-gota hidróxido de sódio, 50% solução aquosa (16:1 mL, 0,419 mol) a 50 °C. Após agitação durante 2 h, a mistura de reação foi diluída com água e as camadas resultantes foram separadas. A camada aquosa foi extraída com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com HCl 1N e salmoura sucessivamente, secadas com sulfato de magnésio, filtradas, e concentradas em vácuo. O produto bruto foi purificado por *Combiflash* para obter 2,5 g de produto puro na forma de um sólido branco.

Passo 2. 1-(6-azetidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropanocarbonitrilo

A uma solução de 1-(6-Cloropiridin-3-il)ciclopropanocarbonitrilo (200,0 mg, 0,001120 mol) em 1,4-dioxano (8,00 mL, 0,102 mol) à temperatura ambiente foram adicionados hidrocloreto de azetidina (128,3 mg, 0,001344 mol), acetato de paládio (25,2 mg, 0,000112 mol), e tert-butoxido de sódio (288 mg, 0,00291 mol). A mistura

de reação foi desarejada e então irradiada por micro-ondas a 150 °C por 40 min. A mistura de reação foi neutralizada com água e extraída com acetato de etilo e diclorometano. O produto bruto foi purificado por *Combiflash*. LC/MS: *m/z* 200,2 (M+H⁺).

Passo 3. Ácido 1-(6-azetidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropanocarbóxico dihidrocloreto

Para um tubo de micro-ondas foi transferido 1-(6-azetidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropanocarbonitrilo (42,00 mg, 0,0002108 mol) e cloreto de hidrogénio (1,00 mL, 0,0326 mol). A mistura foi agitada a 100 graus por 2 h. Após término, o produto bruto foi misturado com tolueno 3x e usado no Passo seguinte sem qualquer purificação adicional.

Passo 4. 1-(6-azetidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropanocarbonil cloreto dihidrocloreto

Ao ácido 1-(6-azetidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropanocarboxílico dihidrocloreto (61,00 mg, 0,0002095 mol) foram adicionados cloreto de tionilo (1,00 mL, 0,0137 mol) a 0 °C e a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 1 hr. Após término, a mistura de reação foi misturada com tolueno (3x) e então usada no Passo seguinte sem qualquer purificação adicional.

Passo 5. (1R)-1'-{[1-(6-azetidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

A uma solução de 1-(6-azetidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropanocarbonil cloreto dihidrocloreto (64,00 mg, 0,0002067 mol) e ácido (7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2,2,1]hept-1-il)metanosulfónico - (1R)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona (1:1) (87,3 mg, 0,000207 mol) em cloreto de metileno (1,00 mL,

0,0156 mol) foi adicionado N,N-diisopropiletilamina (0,144 mL, 0,000827 mol) a 0 °C. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1-2 h. Após término a mistura de reação foi diluída com acetato de etilo e lavada com água e salmoura sucessivamente, secada com sulfato de sódio, filtrada, e concentrada. O produto bruto foi purificado por LCMS-prep duas vezes para obter o produto na forma de um sal de TFA. LC/MS: m/z 391,2 ($M+H^+$).

Exemplo 639

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 257. LC/MS: m/z 404,2 ($M+H^+$).

Exemplo 640

Metil [3-Fluoro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]carbamato

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 257. LC/MS: m/z 426,2 ($M+H^+$).

Exemplo 641

Metil [3-Fluoro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]carbamato

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 257. LC/MS: m/z 425,2 ($M+H^+$).

Exemplo 642

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo

ao descrito para a Síntese do Exemplo 257. LC/MS: m/z 418,2 (M+H⁺).

Exemplo 643

(1R)-1'-[(1-{4-[4-(Ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]fenil}ciclobutil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 163. LC/MS: m/z 500,2 (M+H⁺).

Exemplo 644

Etil 4-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina-1-carboxilato

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 163. LC/MS: m/z 491,2 (M+H⁺).

Exemplo 645

1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-(1,1-dimetilpropil)pirrolidin-3-ol

Passo 1. Benzil 3-(1,1-dimetilprop-2-en-1-il)-3-hidróxipirrolidina-1-carboxilato

A uma suspensão de benzil 3-oxopirrolidina-1-carboxilato (4,50 g, 0,0205 mol) e 4-Bromo-2-metil-2-buteno (4,75 mL, 0,0412 mol) em 25,0 mL de cloreto de amônio saturado e tetrahidrofurano (4,75 mL, 0,0586 mol) foi adicionado zinco (2,70 g, 0,0412 mol) à temperatura ambiente. Logo após a agitação ter sido iniciada, gás e calor foram libertados. Após 45 min., a mistura de cor cinza claro resultante foi filtrada através de celite. As camadas do filtrado foram separadas e a fase aquosa do filtrado foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com

salmoura, secadas e evaporadas em vácuo. O resíduo foi purificado em sílica gel, eluindo com 0 a 40% EtOAc em hexano, para originar o produto desejado. LCMS ($M+Na^+$) 290,2.

Passo 2. 3-(1,1-dimetilpropil)pirrolidin-3-ol

Benzil 3-(1,1-dimetilprop-2-en-1-il)-3-hidróxipirrolidina-1-carboxilato (56 mg, 0,00019 mol) foi dissolvido em metanol e a esta solução foi adicionado Pd/C (10% seco, 10 mg). O vaso de reação foi gaseado com hidrogénio e permitido agitar por 3 h com um balão de hidrogénio. O catalizador foi filtrado e o filtrado foi concentrado em vácuo para gerar o produto desejado. LCMS ($M+H^+$) = 158.

Passo 3. 1-([1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil)-3-(1,1 - dimetilpropil)pirrolidin-3-ol

3-(1,1-Dimetilpropil)pirrolidin-3-ol (29,5 mg, 0,000188 mol) foi dissolvido em DMF e a esta solução foram adicionados ácido 1-(4-Clorofenil)ciclopropanocarboxílico (44,3 mg, 0,000225 mol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-ilóxitris(dimetilamino)fosfónio (99,6 mg, 0,000225 mol) e N,N-diisopropiletilamina (49 µL, 0,00028 mol), e a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente *overnight*. O produto foi purificado por HPLC-prep. LCMS ($M+H^+$) = 336

Exemplo 646

7-([1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil)-4,4-dimetil-1-oxa-7-azaspiro(4,4]nonano

Passo 1. tert-butil 3-iodo4,4-dimetil-1-oxa-7-azaspiro[4,4]nonano-7-carboxilato

A uma solução de tert-butil 3-(1,1-dimetilprop-2-en-1-il)-3-hidróxipirrolidina-1-carboxilato (1,00 g, 0,00392 mol) em acetonitrilo anidro (20,00 mL, 0,3829 mol) foram

adicionados bicarbonato de sódio (0,658 g, 0,00783 mol) e iodo (2,98 g, 0,0117 mol). A mistura resultante foi protegida da luz e agitada à temperatura ambiente por 24 h. A mistura foi arrefecida a 0 °C e tiosulfato de sódio foi cuidadosamente adicionado até que a cor escura característica do iodo desaparecesse. As camadas da mistura de reação foram separadas e a fase aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, secadas e concentradas em vácuo. O éter bruto foi purificado por *CombiFlash*, eluindo com 0 a 30% EtOAc em hexano, para fornecer o iodo éter como uma mistura de diastéreoisômeros. LCMS (M+Na⁺) 404,1.

Passo 2. tert-butil 4,4-dimetil-1-oxa-7-azaespiro{4,4}nonano-7-carboxilato

Uma mistura de tert-butil 3-iodo4,4-dimetil-1-oxa-7-azaespiro[4,4]nonano-7-carboxilato (0,47 g, 0,0012 mol), tris(trimetilsilil)silano (0,456 mL, 0,00148 mol) e 2,2'-azo-bis-isobutironitrilo (0,002 g, 0,00001 mol) em tolueno (10,00 mL, 0,09388 mol) foi aquecida a 90°C *overnight*. Os agentes voláteis foram removidos em vácuo e o resíduo foi purificado por *CombiFlash*, eluindo com 0 a 30 % EtOAc em hexano, para fornecer o composto THF. LCMS (M+Na⁺) 278,2.

Passo 3. 7-{{1-(4-Clorofenil)ciclopropil}carbonil}-4,4-dimetil-1-oxa-7-azaespiro[4,4]nonano

Uma mistura de tert-butil 2,3,3-triMetil-1-oxa6-azaespiro[3,4]octano-6-carboxilato (25,0 mg, 0,0000979 mol) e tert-butil 4,4-dimetil-1-oxa-7-azaespiro[4,4]nonano-7-carboxilato (25,0 mg, 0,0000979 mol) foi tratada com 1 mL de TFA à temperatura ambiente por 30 min. Os agentes voláteis foram removidos em vácuo o sal de TFA resultante foi usado diretamente no Passo seguinte. A uma mistura do acima preparado sal de TFA em N,N-dimetilformamida (0,50

mL, 0,0064 mol) foram adicionados ácido 1-(4-clorofenil)ciclopropanocarboxílico (38,5 mg, 0,000196 mol) e hexafluorofosfato de benzorriazol-1ilóxitris (dimetilamino)fosfônio (104 mg, 0,000235 mol), seguido por N,N-diisopropiletilamina (0,0853 mL, 0,000490 mol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2h e então o produto foi isolado e purificado por HPLC-RP. LCMS (M+H⁺) 334,2.

Exemplo 647

Metil 4-(4-{1-[(3-tert-butil-3-hidróxipirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}-3-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito nos Passos 1 & 3-6 do Exemplo 628. LC/MS: m/z 448,1 (M+H⁺) e 470,1 (M+Na⁺).

Exemplo 648

N,N-Dietil-5-[3-Fluoro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'il]carbonil}ciclopropil)fenil]piridina-2-carboxamida

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito nos Passos 1 & 2 do Exemplo 250. LC/MS: m/z 528,2 (M+H⁺).

Exemplo 649

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 103.

Exemplo 650

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

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo

ao descrito para a Síntese do Exemplo 118. LC/MS: m/z 419,1 (M+H⁺).

Exemplo 651

(1R)-1'-({1-[2-Fluoro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il) fenil]

ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 118. LC/MS: m/z 419,1 (M+H⁺).

Exemplo 652

(1R)-1'-({1-[2-Fluoro-4-(1H-1,2,4-Triazol-1-il) fenil]

ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 118. LC/MS: m/z 419,1 (M+H⁺).

Exemplo 653

(1R)-1'-({1-(2-Fluoro-4-(4H-1,2,4-triazol-4-il) fenil]

ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito para a Síntese do Exemplo 118. LC/MS: m/z 419,1 (M+H⁺).

Exemplo 654

N-Etil-5-[3-Fluoro-4-(1-{ [(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil) fenil]piridina-2-carboxamida

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito nos Passos 1 & 2 do Exemplo 250. LC/MS: m/z 500,2 (M+H⁺).

Exemplo 655

5-(3-Fluoro-4-(1-{ [(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-

pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil) fenil]-N-isopropilpiridina-2-carboxamida

Este composto foi preparado usando um procedimento análogo ao descrito nos Passos 1 & 2 do Exemplo 250. LC/MS: m/z 514,2 ($M+H^+$).

Exemplo A

Ensaio enzimático de 11 β HSD1

Todos os ensaios *in vitro* foram realizados com lisados clarificados como fonte da atividade de 11 β HSD1. Células HEK-293 transientemente transfectadas expressando uma versão epítipo marcada do gene humano 11 β HSD1 foram recolhidas por centrifugação. Aproximadamente 2×10^{-7} células foram ressuspensas em tampão de lise (25 mM Tris-HCl, pH 7,5, 0,1 M NaCl, 1 mM MgCl₂ e 250 mM sacarose) e lisadas num dispositivo microfluídico. Os lisados foram clarificados por centrifugação e os sobrenadantes foram aliquotados e congelados.

Inibição da 11 β HSD1 por compostos de teste foi avaliada *in vitro* por um Ensaio de Proximidade por Luminescência (SPA). Compostos de teste desidratados foram dissolvidos a 5mM em DMSO. Estes foram diluídos em DMSO a concentrações adequadas para um ensaio SPA. 0,8 μ L de diluições seriadas 2x de compostos foram colocadas em microplacas de 384-poços em DMSO de tal forma que 3 logarítimos de concentração dos composto foram cobertas. 20 μ L do lisado clarificado foi adicionado a cada poço. As reações foram iniciadas pela adição de 20 μ L de uma mistura de substrato/cofator em tampão de ensaio (25 mM Tris-HCL, pH 7,5, 0,1 M NaCl, 1 mM MgCl₂) às concentrações finais de 400 μ M NADPH, 25 nM ³H-cortisona e 0,007% Triton X-100. As microplacas foram incubadas a 37 °C por 1 hora. As reações foram neutralizadas pela adição de 40 μ L de microesferas SPA

antimurino revestidas que tinham sido pré-incubadas com 10 μ M carbonexolona e um anticorpo monoclonal específico para cortisol. As microplacas neutralizadas foram incubadas por um mínimo de 30 minutos à temperatura ambiente antes da sua leitura num luminómetro Topcount. Controlos sem lisado, lisado inibido, e sem mAb foram utilizadas rotineiramente. Aproximadamente 30% da cortisona inicial é reduzida por 11 β HSD1 comparativamente à reação não-inibida nas mesmas condições.

Compostos de teste possuindo um valor de IC₅₀ abaixo dos 20 μ M de acordo com este ensaio foram considerados ativos.

Exemplo B

Ensaaios celulares para a atividade de HSD

Células Mononucleares do Sangue Periférico (PBMCs) foram isoladas de voluntários humanos saudáveis por centrifugação em gradient de densidade Ficoll. As células foram plaqueadas 4x10⁵ células/poço em 200 μ L de meio de cultura AIM V (Gibco-BRL) em microplacas de 96-poços. As células foram estimuladas *overnight* com 50 ng/ml de IL-4 recombinante humano (R&D Systems). Na manhã seguinte, 200 nM de cortisone (Sigma) foi adicionada na presença ou ausência de várias concentrações de composto. As células foram incubadas durante 48 horas e então os sobrenadantes foram recolhidos. A conversão de cortisona a cortisol foi determinada por um ensaio ELISA comercialmente disponível (Assay Design).

Compostos de teste possuindo um valor de IC₅₀ abaixo dos 20 μ M de acordo com este ensaio foram considerados ativos.

Exemplo C

Ensaio celular para avaliar o antagonismo de MR

Ensaaios para avaliar o antagonismo de MR foram realizados essencialmente como descrito (Jausons-Loffreda et al. J

Biolumin and Chemilumin, 1994, 9: 217-221). Sumariamente, células HEK293/MSR (Invitrogen Corp.) foram cotransfectadas com três plasmídeos: 1) um desenhado para expresser uma proteína de fusão do domínio de ligação GAL4 DNA e o domínio de ligação do ligando do recetor mineralocorticóide; 2) um contendo a sequência de ativação posicionada *upstream* GAL4 de um gene repórter da luciferase da mosca (pFR-LUC, Stratagene, Inc.); e 3) um contendo o gene repórter da luciferase de *Renilla* clonado *downstream* de um promotor da timidina quinase (Promega). As transfecções foram realizadas usando o reagente de transfecção FuGENE6 (Roche). As células transfectadas foram consideradas aptas para uso 24 horas após a transfecção.

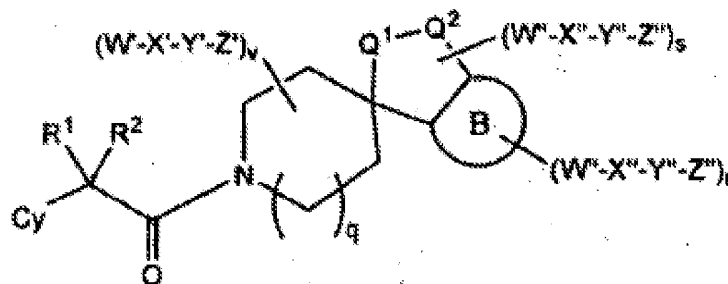
De forma a avaliar a capacidade dos compostos para antagonizar MR, compostos de teste foram diluídos em meio de cultura celular (E-MEM, 10% FBS não-suplementado com carvão, 2 mM L-glutamina) suplementada com 1 nM aldosterona e aplicada às células transfectadas por 16-18 horas. Após a incubação das células com os compostos de teste e aldosterona, a atividade da luciferase da mosca (indicativa do agonismo de MR por aldosterona) e a luciferase *Renilla* (controlo de normalização) foram determinadas usando o sistema de ensaio Dual-Glo Luciferase (Promega). O antagonismo do recetor mineralocorticóide foi determinado através da monitorização da capacidade do composto de teste para atenuar a atividade da luciferase da mosca induzida pela aldosterona.

Compostos de teste possuindo um valor de IC₅₀ igual ou abaixo dos 100 µM de acordo com este ensaio foram considerados ativos.

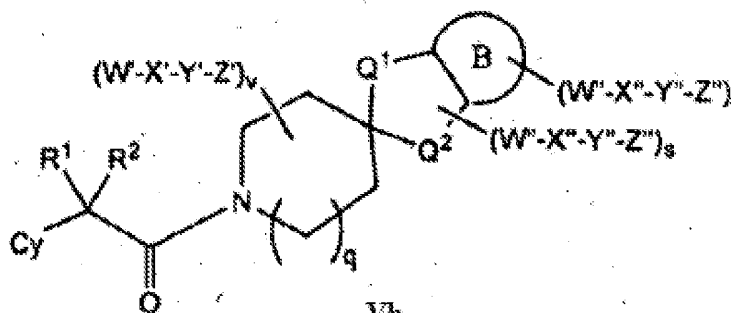
Lisboa, 30 de julho de 2015

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto possuindo Fórmula Va ou Vb:



Va



Vb

Ou sais farmacêuticamente aceitáveis relacionados, onde:

Anel B é um grupo aril ou heteroaril de 5- ou 6-membros;

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

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

Cy é aril, heteroaril, cicloalquil ou heterocicloalquil, cada um opcionalmente substituído por 1,2,3,4 ou 5 -W-X-Y-Z;

R^1 e R^2 conjuntamente com o átomo C ao qual estão ligados formam um grupo cicloalquil de 3-,4-,5-,6- ou 7-membros um grupo heterocicloalquil de 3-,4-,5-,6- ou 7-membros, cada um opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 R^5 ;

R^5 é halo, C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, C_{1-4}

haloalquil, aril, cicloalquil, heteroaril, heterocicloalquil, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, ou S(O)₂NR^cR^d;

W, W' e W'' são cada um, independentemente, ausente, C₁₋₆ alquilenil, C₂₋₆ alquenilenil, C₂₋₆ alquinilenil, O, S, NR^e, CO, CS, COO, CONR^e, OCONR^e, SO, SO₂, SONR^e, ou NR^eCONR^f, onde os referidos C₁₋₆ alquilenil, C₂₋₆ alquenilenil, C₂₋₆ alquinilenil são cada um opcionalmente substituídos por 1, 2 ou 3 halo, OH, C₁₋₄ alcóxi, C₁₋₄ haloalcóxi, amino, C₁₋₄ alquilamino ou C₂₋₈ dialquilamino;

X, X' e X'' são cada um, independentemente, ausente, C₁₋₈ alquilenil, C₂₋₈ alquenilenil, C₂₋₈ alquinilenil, aril, cicloalquil, heteroaril, heterocicloalquil, arilalquil, cicloalquilalquil, heteroarilalquil, heterocicloalquilalquil, arilalquenil, cicloalquilalquenil, heteroarilalquenil, heterocicloalquilalquenil, arilalquinil, cicloalquilalquinil, heteroarilalquinil, heterocicloalquilalquinil, cada um dos quais opcionalmente substituído por um ou mais halo, CN, NO₂, OH, C₁₋₄ alcóxi, C₁₋₄ haloalcóxi, amino, C₁₋₄ alquilamino ou C₂₋₈ dialquilamino;

Y, Y' e Y'' são cada um, independentemente, ausente, C₁₋₆ alquilenil, C₂₋₆ alquenilenil, C₂₋₆ alquinilenil, O, S, NR^e, CO, CS, COO, CONR^e, OCONR^e, SO, SO₂, SONR^e, ou NR^eCONR^f, onde os referidos C₁₋₆ alquilenil, C₂₋₆ alquenilenil, C₂₋₆ alquinilenil são cada um opcionalmente substituídos por 1, 2 ou 3 halo, OH, C₁₋₄ alcóxi, C₁₋₄ haloalcóxi, amino, C₁₋₄ alquilamino ou C₂₋₈ dialquilamino;

Z, Z' e Z'' são cada um, independentemente, H, halo, oxo, sulfido, CN, NO₂, OH, C₁₋₄ alcóxi, C₁₋₄ haloalcóxi, amino, C₁₋₄ alquilamino ou C₂₋₈ dialquilamino, C₁₋₆ alquil, C₂₋₆ alquenil, C₂₋₆ alquinil, aril, cicloalquil, heteroaril ou heterocicloalquil, onde os referidos C₁₋₆ alquil, C₂₋₆ alquenil, C₂₋₆ alquinil, aril, cicloalquil, heteroaril ou

heterocicloalquil é opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 halo, C₁₋₆ alquil, C₂₋₆ alquenil, C₂₋₆ alquinil, C₁₋₄ haloalquil, aril, cicloalquil, heteroaril, heterocicloalquil, CN, NO₂, OR^a, sR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)R^cR^d, S(O)₂R^b, ou S(O)₂NR^cR^d;

onde dois -W-X-Y-Z ligados ao mesmo átomo formam opcionalmente um grupo cicloalquil ou heterocicloalquil de 3-30 membros opcionalmente substituído por 1,2 ou 3-W"-X"-Y"-Z";

onde -W-X-Y -Z é um elemento diferente de H;

onde -W"-X"-Y"-Z" é um elemento diferente de H;

R^a é H, C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ haloalquil, C₂₋₆ alquenil, (C₁₋₆ alcóxi)-C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alquinil, aril, cicloalquil, heteroaril ou heterocicloalquil;

R^b é H, C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ haloalquil, C₂₋₆ alquenil, C₂₋₆ alquinil, aril, cicloalquil, heteroaril, heterocicloalquil;

R^c e R^d são cada um, independentemente, H, C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ haloalquil, C₂₋₆ alquenil, C₂₋₆ alquinil, aril, cicloalquil, arilalquil, ou cicloalquilalquil;

ou R^c e R^d conjuntamente com o átomo N ao qual estão ligados formam um grupo heterocicloalquil com 4-, 5-, 6- ou 7-membros;

R^e e R^f são cada um, independentemente, H, C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ haloalquil, C₂₋₆ alquenil, C₂₋₆ alquinil, aril; cicloalquil, arilalquil, ou cicloalquilalquil;

ou R^e e R^f conjuntamente com o átomo N ao qual estão ligados formam um grupo heterocicloalquil com 4-, 5-, 6-or 7-membros;

q é 0 ou 1;

v é 0, 1 ou 2;

r é 0, 1 ou 2;

s é 0, 1 ou 2; e

a soma de r e s é 0, 1 ou 2; e onde

"alquenil" refere-se a um grupo alquílico possuindo uma ou

mais ligações duplas entre carbonos;

"alquinil" refere-se a um grupo alquílico possuindo uma ou mais ligações triplas entre carbonos;

"cicloalquilo" refere-se a hidrocarbonetos cíclicos não-aromáticos incluindo grupos alquil, alquenil e alquinil cíclicos.

"heterocicloalquil" refere-se a compostos heterociclos não-aromáticos incluindo grupos alquil, alquenil e alquinil cíclicos onde um ou mais átomos de carbono pertencentes ao anel está substituído por um heteroátomo tal como O, N ou S.

2. O composto da Reivindicação 1, ou um sal farmacêuticamente aceitável relacionado, onde Cy é aril ou heteroaril, cada um opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4 ou 5 -W-X-Y-Z.

3. O composto da Reivindicação 1, ou um sal farmacêuticamente aceitável relacionado, onde Cy é um aril opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4 ou 5 -W-X-Y-Z.

4. O composto da Reivindicação 1, ou um sal farmacêuticamente aceitável relacionado, onde Cy é um aril opcionalmente substituído por 1, 2, ou 3 halo, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ alcóxi, C₁₋₄ haloalquil, ou C₁₋₄ haloalcóxi.

5. O composto da Reivindicação 1, ou um sal farmacêuticamente aceitável relacionado, onde Cy é um fenil opcionalmente substituído por 1, 2, ou 3 halo, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ alcóxi, C₁₋₄ haloalquil, ou C₁₋₄ haloalcóxi.

6. O composto da Reivindicação 1, ou um sal farmacêuticamente aceitável relacionado, onde R¹ e R² conjuntamente com o átomo C ao qual estão ligados formam um

grupo cicloalquil de 3-,4-,5-,6- ou 7-membros.

7. O composto da Reivindicação 1, ou um sal farmacêuticamente aceitável relacionado, onde R^1 e R^2 conjuntamente com o átomo C ao qual estão ligados formam um grupo ciclopropil.

8. O composto da Reivindicação 1, ou um sal farmacêuticamente aceitável relacionado, onde -W-X-Y-Z é halo, ciano, C_{1-4} cianoalquil, nitro, C_{1-8} alquil, C_{2-8} alquenil, C_{1-8} haloalquil, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} haloalquiltio, C_{1-8} alcóxi, C_{2-8} alquenilóxi, C_{1-4} haloalcóxi, OH, (C_{1-4} alcóxi)- C_{1-4} alquil, amino, C_{1-4} alquilamino, C_{2-8} dialquilamino, $OC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cS(O)_2R^d$, $C(O)OR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aNR^cR^d$, $S(O)_2R^d$, SR^d , $C(O)NR^cR^d$, $C(S)NR^cR^d$, arilóxi, heteroarilóxi, cicloalquilóxi, cicloalquenilóxi, heterocicloalquilóxi, arilalquilóxi, heteroarilalquilóxi, cicloalquilalquilóxi, heterocicloalquilalquilóxi, heteroarilóxialquil, arilóxialquil, aril, heteroaril, cicloalquil, heterocicloalquil, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, heteroarilaquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, cicloalquilalquil, ou heterocicloalquilalquil;

O composto da Reivindicação 1, ou um sal farmacêuticamente aceitável relacionado, onde cada um dos referidos C_{1-8} alquil, C_{2-8} alquenil, C_{1-8} haloalquil, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} haloalquiltio, C_{1-8} alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, arilalquilóxi, heteroarilalquilóxi, heteroarilóxialquil, arilóxi, heteroarilóxi, cicloalquilóxi, cicloalquenilóxi, heterocicloalquilóxi, arilalquilóxi, heteroarilalquilóxi, cicloalquilalquilóxi, heterocicloalquilalquilóxi, heteroarilóxialquil, arilóxialquil, ari, heteroaril, cicloalquil, heterocicloalquil, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, cicloalquilalquil, ou

heterocicloalquilalquil é opcionalmente substituído por 1, 2, ou 3 halo, ciano, nitro, hidroxil-(C₁₋₆ alquil), aminoalquil, dialquilaminoalquil, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ haloalquil, C₁₋₄ cianoalquil, C₁₋₄ alcóxi, C₁₋₄ haloalcóxi, OH, OR^a, (C₁₋₄ alcóxi)-C₁₋₄ alquil, amino, C₁₋₄ alquilamino, C₂₋₉ dialquilamino, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, C(O)R^a, (cicloalquilalquil)-C(O)-, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, NR^cS(O)₂R^d, C(S)NR^cR^d, S(O)₂R^d, SR^d, (C₁₋₄ alquil)sulfonil, arilsulfonil, aril opcionalmente substituído por halo, heteroaril, cicloalquilalquil, cicloalquil, ou heterocicloalquil.

9. O composto da Reivindicação 1, ou um sal farmacêuticamente aceitável relacionado, onde -W-X-Y-Z é halo, ciano, C₁₋₄ cianoalquil, nitro, C₁₋₈ alquil, C₂₋₈ alquenil, C₁₋₈ haloalquil, C₁₋₁₀ alcóxi, C₁₋₄ haloalcóxi, OH, C₁₋₈ alcóxialquil, amino, C₁₋₄ alquilamino, C₂₋₈ dialquilamino, OC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)R^a, NR^cC(O)OR^d, arilóxi, heteroarilóxi, arilalquilóxi, heteroarilalquilóxi, heteroarilóxialquil, arilóxialquil, aril, heteroaril, cicloalquil, heterocicloalquil, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, cicloalquilalquil, ou heterocicloalquilalquil;

Onde cada um dos referidos C₁₋₈ alquil, C₂₋₈ alquenil, C₁₋₈ haloalquil, C₁₋₈ alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, arilalquilóxi, heteroarilalquilóxi, heteroarilóxialquil, arilóxialquil, aril, heteroaril, cicloalquil, heterocicloalquil, arilalquil, arilalquenil, arilalquinil, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, cicloalquilalquil, ou heterocicloalquilalquil é opcionalmente substituído por 1, 2, ou 3 halo, ciano, nitro, hidroxil-(C₁₋₆ alquil), aminoalquil, dialquilaminoalquil, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ haloalquil, C₁₋₄ alcóxi, C₁₋₄ haloalcóxi, OH, C₁₋₈ alcóxialquil, amino, C₁₋₄ alquilamino, C₂₋₈ dialquilamino, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a,

$\text{NR}^\text{c}(\text{O})\text{R}^\text{d}$, $\text{NR}^\text{c}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\text{d}$, $(\text{C}_{1-4} \text{ alquil})\text{sulfonil}$, arilsulfonil , aril , heteroaril , cicloalquil , ou heterocicloalquil .

10. O composto da Reivindicação 1, ou um sal farmacêuticamente aceitável relacionado, onde $-\text{W}-\text{X}-\text{Y}-\text{Z}$ é halo, ciano, C_{1-4} cianoalquil, nitro, C_{1-4} nitroalquil, C_{1-4} alquil, C_{1-4} haloalquil, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} haloalcóxi, OH, $(\text{C}_{1-4} \text{ alcóxi})-\text{C}_{1-4}$ alquil, amino, C_{1-4} alquilamino, C_{2-8} dialquilamino, aril, heteroaril, cicloalquil, heterocicloalquil, arilalquil, heteroarilalquil, cicloalquilalquil, ou heterocicloalquilalquil.

11. O composto da Reivindicação 1, ou um sal farmacêuticamente aceitável relacionado, onde $-\text{W}-\text{X}-\text{Y}-\text{Z}$ é halo, C_{1-4} alquil, ou C_{1-4} alcóxi.

12. O composto da Reivindicação 1, ou um sal farmacêuticamente aceitável relacionado, onde:

$-\text{W}'-\text{X}'-\text{Y}'-\text{Z}'$ é halo, OH, ciano, CHO, COOH, $\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_{1-4} \text{ alquil})$, $\text{C}(\text{O})-(\text{C}_{1-4} \text{ alquil})$, $\text{SO}_2(\text{C}_{1-4} \text{ alquil})$, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcóxi ou $-\text{L}-\text{R}^7$, onde cada um dos referidos C_{1-4} alquil ou C_{1-4} alcóxi é opcionalmente substituído por um ou mais halo, OH, COOH ou $\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_{1-4} \text{ alquil})$;

L é ausente, O, CH_2 , NHSO_2 , $\text{N}[\text{C}(\text{O})-(\text{C}_{1-4} \text{ alquil})]$; e

R^7 é aril ou heteroaril, cada um opcionalmente substituído por 1, 2, ou 3 halo, OH, ciano, CHO, COOH, $\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_{1-4} \text{ alquil})$, $\text{C}(\text{O})-(\text{C}_{1-4} \text{ alquil})$, $\text{SO}_2(\text{C}_{1-4} \text{ alquil})$, $\text{SO}_2-\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ alquil})$, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} haloalquil, C_{1-4} hidróxialquil, aril, heteroaril ou arilóxi.

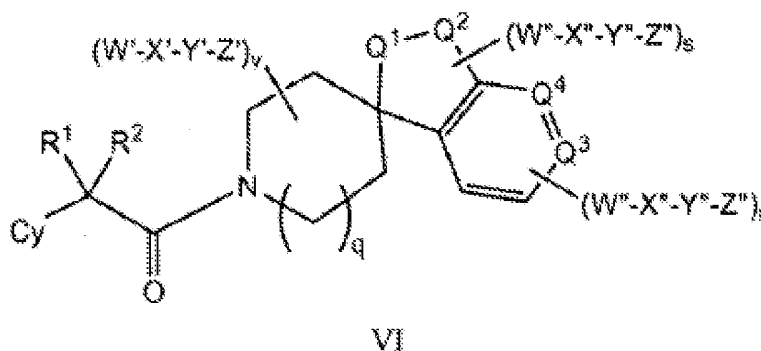
13. O composto da Reivindicação 1, ou um sal farmacêuticamente aceitável relacionado, onde $-\text{W}'-\text{X}'-\text{Y}'-\text{Z}'$ é halo; C_{1-4} alquil; C_{1-4} haloalquil; OH; C_{1-4} alcóxi; C_{1-4} haloalcóxi; hidróxialquil; alcóxialquil; aril; heteroaril; aril substituído por halo, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcóxi, aril,

heteroaril, ou arilóxi; ou heteroaril substituído por halo, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ alcóxi, aril, ou heteroaril.

14. O composto da Reivindicação 1, ou um sal farmacêuticamente aceitável relacionado, onde -W'-X'-Y'-Z' estão ligados ao mesmo átomo e opcionalmente formam um grupo cicloalquil ou heterocicloalquil de 3-20 membros opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 -W"-X"-Y"Z".

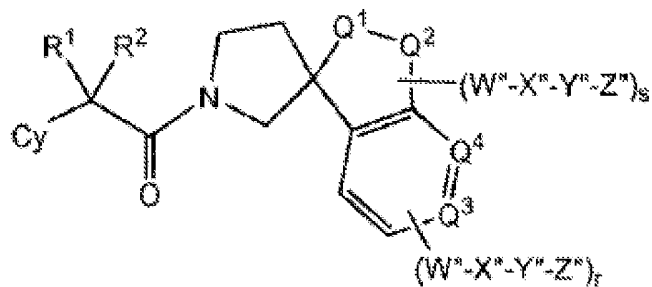
15. O composto da Reivindicação 1, ou um sal farmacêuticamente aceitável relacionado, onde -W"-X"-Y"-Z" é halo, ciano, C₁₋₄ cianoalquil, nitro, C₁₋₄ nitroalquil, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ haloalquil, C₁₋₄ alcóxi, C₁₋₄ haloalcóxi, OH, (C₁₋₄ alcóxi)-C₁₋₄ alquil, amino, C₁₋₄ alquilamino, C₂₋₈ dialquilamino, aril, heteroaril, cicloalquil, heterocicloalquil, arilalquil, heteroarilalquil, cicloalquilalquil, ou heterocicloalquilalquil.

16. Um composto da Reivindicação 1, ou um sal farmacêuticamente aceitável relacionado, possuindo Fórmula VI:



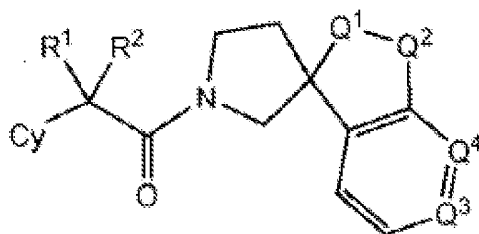
Onde Q³ e Q⁴ são cada um, independentemente, CH ou N.

17. Um composto da Reivindicação 16, ou um sal farmacêuticamente aceitável relacionado, possuindo Fórmula VII:



VII.

18. Um composto da Reivindicação 16, ou um sal farmacêuticamente aceitável relacionado, possuindo Fórmula VIII:



VIII.

19. Um composto da Reivindicação 1 selecionado de:

1'-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidina];

1'-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-1-metilespiro[indolo-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona;

tert-Butil 1'-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}espiro[indolo-3,4'-piperidina]-1(2H)-carboxilato;

1'-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-2,3-dihidro-1H-espiro[isoquinoline-4,4'-piperidina];

tert-Butil 1'-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-1H-espiro[isoquinolina-4,4'-piperidina]-2(3H)-carbóxilato;

1'-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidina];

1'-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}espiro [cromeno-2,4'-piperidina];

1'-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidina];
 1'-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil} espiro[indolo-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona;
 1'-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil} espiro[1,2-benzisotiazolo-3,3'-pirrolidina]-1,1-dióxido;
 1'-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(Piridin-2-ilóxi)fenil]ciclopropil} carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{[1-(4-Clorofenil)ciclobutil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{[1-(4-Metilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{[1-(4-Metóxifenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(2,4-Diclorofenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidina];
 1'-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona;
 1'-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-1H-espiro[furo[3,4-c]piridina-3,3'-pirrolidin]-1-ona;
 1'-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil} espiro[indolo-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona;
 1'-({1-[4-(1H-Pirazol-1-il)fenil]ciclopropil} carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(Difluorometóxi)fenil]ciclopropil} carbonil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{[1-(6-Fenilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil} -3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-([1-(6-Fenilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil} -3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{[1-(4-Pirrolidin-1-ilfenil)ciclopropil] carbonil}-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{[1-(4-Pirrolidin-1-ilfenil)ciclopropil] carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona; e
 1'-{[1-(6-Pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c] piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona, ou um sal farmaceuticamente aceitável relacionado.

20. Um composto da Reivindicação 1 selecionado de:

1'-{[1-(6-Pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(2-Oxopirrolidin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(2-Feniletóxi)fenil]ciclopropil} carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1-pirrolidin]-3-ona;
 1'-[(1-{4-[(1-Metilciclopropil)metóxi]fenil} ciclopropil)-carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-[(1-{4-[(2-Fluorobenzil)óxi]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(Quinolin-2-ilmetóxi)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-[(1-{4-[(3-Fluorobenzil)óxi]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(1,3-Benzotiazol-2-ilmetóxi)fenil] ciclopropil}-
carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-
ona;

1'-{[1-(4-{[3,5-Bis(trifluorometil)benzil]óxi} fenil)-
ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c] piridina-1,3'-
pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-{4-[2-(4-Fluorofenil)etóxi]fenil} ciclopropil)-
carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-
ona;

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

1'-{[1-(4-Fenóxifenil)ciclopropil]carbonil}-3H-
espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(Piridin-4-ilmetóxi)fenil]ciclopropil}-carbonil)-
3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(piridin-2-ilmetóxi)fenil]ciclopropil} -
carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{[1-(4-Piridin-4-ilfenil)ciclopropil]carbonil} -3H-
espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{[1-(4-Ciclopropilfenil)ciclopropil]carbonil} -3H-
espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{[1-(2-Fluoro-4-piridin-2-ilfenil) ciclopropil]-
carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-{4-[(E)-2-(4-Metilfenil)vinil]fenil}
ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-
pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(2-Piridin-2-iletóxi)fenil]ciclopropil}
carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(2-Piridin-2-iletóxi)fenil]ciclopropil}
carbonil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-
ona;

1'-[(1-{4-[(E)-2-Piridin-4-ilvinil]fenil} ciclopropil)-
carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il) fenil]
 ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-
 pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(1-Metil-1H-pirazol-4-il) fenil]
 ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-
 pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4'-(Metilsulfonil)bifenil-4-il]
 ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-
 pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(3-Metil-1H-pirazol-1-il) fenil]
 ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-
 pirrolidin]-3-ona;
 1'-[(1-{4-[3-(Trifluorometil)-1H-pirazol-1-
 il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-
 c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(4-Metil-1H-pirazol-1-
 il) fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo(3,4-
 c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(2H-Indazol-2-il) fenil]ciclopropil} carbonil)-3H-
 espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(1H-Benzimidazol-1-il) fenil]
 ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-
 pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(2-Metil-1H-imidazol-1-il) fenil]
 ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-
 pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(1H-1,2,4-Triazol-1-il) fenil]
 ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-
 pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(1-Hidróxiciclopentil) fenil]
 ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-
 pirrolidin]-3-ona;
 1'-{[1-(4-Ciclopentilfenil)ciclopropil]carbonil} -3H-
 espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(1-Hidróxiciclopentil)fenil]
ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-
pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(1-Hidróxiciclobutil)fenil]ciclopropil}
carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(1-Hidróxiciclobutil)fenil]ciclopropil}
carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-
ona;

1'-({1-[4-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil]
ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-
pirrolidin]-3-ona;

1'-{[1-(4-Ciclobutilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-
espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(4-Hidróxitetrahidro-2H-piran-4-
il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-
pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(4-Hidróxitetrahidro-2H-piran-4-
il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-
c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)fenil]
ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-
pirrolidin]-3-ona;

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

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

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

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

1'-({1-[4-(1,3-Tiazol-4-il)fenil]ciclopropil} carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'--{[trans-1-(4-Clorofenil)-3-hidróxiciclobutil] carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'--{[cis-1-(4-Clorofenil)-3-fluorociclobutil] carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'--{[cis-1-(4-Clorofenil)-3-fluorociclobutil] carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidina];
 1'--{[cis-1-(4-Clorofenil)-3-fluorociclobutil] carbonil}-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'--{[cis-1-(4-Clorofenil)-3-fluorociclobutil] carbonil}-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona;
 1'--{[1-(4-Clorofenil)ciclobutil]carbonil}-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona;
 1'-({1-[4-(1H-Indazol-1-il)fenil] ciclobutil} carbonil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'--[1-(4-[3-(Trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil)ciclobutil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(1H-Benzimidazol-1-il)fenil]ciclobutil} carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]ciclobutil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'--[1-(4-Piridin-4-ilciclobutil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'--[1-(4-Piridin-4-ilfenil)ciclobutil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 N,N-Dimetil-4-[5-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]piperazina-1-carboxamida;
 1'--[1-(6-[4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il]piridin-3-il)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-{6-[4-(2-Fluorofenil)piperazin-1-il]piridin-3-il}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[6-(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-{6-[3-Hidròxipirrolidin-1-il]piridin-3-il}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

N-{1-[5-(1-{[3-Oxo-1'H, 3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]pirrolidin-3-il}acetamida;

1'-({1-[6-(1,3-Dihidro2H-isoindol-2-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[6-(3,4-Dihidro-isoquinolin-2(1H)-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{[1-(6-Morfolin-4-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[6-(4-Hidròxipiperidin-1-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

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

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

1'-({1-[6-(1-Benzotien3-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

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

1'-({1-[6-(1-Metil-1H-indol-5-il)piridina-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-[(1-{6-[3-(Trifluorometóxi)fenil]piridina-3-il}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{1-[6-(3-Tienil)piridina-3-il]ciclopropil} carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-[(1-{6-[3-(Trifluorometil)fenil]piridina-3-il}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)piridina-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{[1-(6-Cloropiridin-3-il)ciclopropil]carbonil} -3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[6-(Benzilóxi)piridin-3-il]ciclopropil} carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-[(1-Quinolin-3-il)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c] piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[6-(Benzilóxi)piridin-3-il]ciclopropil} carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{[1-(6-Cloropiridin-3-il)ciclopropil]carbonil} -3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[6-(3,4-Dihidroisoquinolin-2(1H)-il) piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[6-(1,3-Dihidro2H-isoindol-2-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c] piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

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

Isobutil 4-(5-{1-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil] ciclopropil}piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato;

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

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

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

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

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

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

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

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

4-(5-{1-[(3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c] piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil} piridin-2-il)benzamida, ou um sal farmacêuticamente aceitável relacionado.

21. Um composto da Reivindicação 1 selecionado de:

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

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

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

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

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

1'-({1-[4-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)fenil]
ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-
pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(3-Metil-2-Oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-
il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-
c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

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

4-{1-[(3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-
pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil}
benzenocarbotiamida;

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

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

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

1'-({1-[4-(Tetrahidro-2H-piran-4-ilóxi)fenil]
 ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-
 pirrolidin]-3-ona;
 tert-Butil (4-{1-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-
 1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]
 ciclopropil}fenóxi)acetato;
 (4-{1-[(3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-
 pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil}fenóxi)
 acetonitrilo;
 1'-[(1-{4-[(5-Metilisoxazol-3-il)metóxi]fenil}
 ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-
 pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(Ciclopentilmetóxi)fenil]ciclopropil} carbonil)-
 3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(Quinolin-3-ilmetóxi)fenil]
 ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-
 pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(Quinolin-4-ilmetóxi)fenil]ciclopropil}
 carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-
 ona;
 1'-({1-[4-(Quinolin-6-ilmetóxi)fenil]ciclopropil}
 carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-
 ona;
 1'-({1-[4-(Piridin-3-ilmetóxi)fenil] ciclopropil}carbonil)-
 3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 6-(Trifluorometil)-1'-({1-[4-(trifluorometil)
 fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c] piridina-
 1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(Trifluorometóxi)fenil]ciclopropil} carbonil)-6-
 (trifluorometil)-3H-espiro[furo[3,4-c] piridina-1,3'-
 pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(2,4-Difluorofenil)ciclopropil]carbonil)-6-
 (trifluorometil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-
 pirrolidin]-3-ona;

1'-{[1-(1,3-Benzotiazol-2-il)ciclopropil] carbonil}-6-(trifluorometil)-3H-espiro[furo[3,4-c] piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-6-(trifluorometil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

4-Fluoro-1'-[(1-quinolin-4-ilciclopropil) carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-fluoro-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

7-Fluoro-1'-[(1-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{[1-(4-Bromofenil)ciclopropil]carbonil}-7-fluoro-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{[1-(1,3-Benzotiazol-2-il)ciclopropil] carbonil}-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

{[1-(1,3-Benzotiazol-2-il)ciclopropil]carbonil}-6-Cloro-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

6-Cloro-1'-({1-[4-(trifluorometóxi)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

6-Cloro-1'-{[1-(2-fluorofenil)ciclopropil] carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

4-(1-{[3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)benzonitrilo;

1'-{[1-(4-Bromofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(Pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

4-(1-{[3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)benzohidrazida;
 N-Metil-4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)benzamida;
 4-(1-{[3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil) benzenocarbotiamida;
 1'-[(1-{4-[2-(Trifluorometil)-1H-imidazol-4-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(1-Metil-1H-pirazol-3-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 N-Ciclopropil-4'-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)bifenil-4-carboxamida;
 1'-[(1-{4-[5-(Trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(2-Amino-1,3-oxazol-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(4-Pirimidin-5-ilfenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(6-Fluoropiridin-3-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(6-Pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 N-Ciclopropil-5-[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piridina-2-carboxamida;

N-Metil-5-[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil} ciclopropil)fenil]piridina-2-carboxamida;
 1'-({1-[4-(Metilsulfonil)fenil]ciclopropil} carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-[(1-{4-[(Trifluorometil)tio]fenil} ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(4-Cloro-2-fluorofenil)ciclopropil] carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(2-Oxopiridin-1(2H)-il)fenil] ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 Metil 4-[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil] piperazina-1-carboxilato;
 1'-[(1-{4-[4-(Metilsulfonil)-2-oxopiperazin-1-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 7-Fluoro-1'-[(1-{4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 N-[4-(1-{[3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil] ciclopropanocarboxamida;
 N-[4-(1-{[3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil] benzenosulfonamida;
 Metil alil[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil} ciclopropil)fenil]carbamato;
 1'-({1-[4-(1H-1,2,4-Triazol-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-[(1-Quinolin-6-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-Piridin-4-ilciclopropil) carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-[(1-Quinolin-4-ilciclopropil) carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-[(1-Quinolin-2-ilciclopropil) carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-[(1-Piridin-2-ilciclopropil) carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{[1-(1,3-Benzotiazol-2-il)ciclopropil] carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{[1-(Metilfenil)ciclopropil] carbonil}espiro [pirido[3,4-d][1,3]oxazina-4,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona;
 1'-({1-[4-(Pirrolidin-1-ilmetil) fenil] ciclopropil} carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 6-Cloro-1'-({1-[4-(Trifluorometil) fenil] ciclopropil} carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 6-Cloro-1'-{[1-(4-metilfenil)ciclopropil] carbonil}-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(3-Tienil) fenil] ciclopropil} carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{[1-(2-Naftil)ciclopropil] carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(Piridin-4-ilmetóxi) fenil] ciclopropil} carbonil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil] carbonil}espiro[isocromeno-3,3'-pirrolidin]-1(4H)-ona;
 1'-{[1-(2-Fluoro-4-Piridin-4-ilfenil) ciclopropil] carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 5-Metóxi-1'-([1-(4-metilfenil) ciclopropil] carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{[1-(4-Metilfenil)ciclopropil] carbonil}-3-oxo-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidina]-5-carbonitrilo;

1'-({1-[3'-(Hidróximetil)bifenil-4-il]
ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-
pirrolidin]-3-ona;
1'-({1-[2'-(Metiltio)bifenil-4-il]ciclopropil} carbonil)-
3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'--{[1-(1,3-Benzotiazol-2-il)ciclopropil] carbonil}-7H-
espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona; 1'--{[1-
(2-Naftil)ciclopropil] carbonil}-7H-espiro[furo[3,4-b]
]piridina-5,3' -pirrolidin]-7-ona;
1'-({1-[4-(Difluorometóxi)fenil]ciclopropil} carbonil)-7H-
espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona;
1'--{[1-(4-([4-(Trifluorometóxi)benzil]óxi)
fenil]ciclopropil}carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c] piridina-
1,3'-pirrolidin]-3-ona; e
1'--[(1-{4-[1-(4-Bromofenil)etóxi]fenil}
ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-
pirrolidin]-3-ona, ou um sal farmacêuticamente aceitável
relacionado.

22. Um composto da Reivindicação 1 selecionado de:

1'--{[1-(4-Piridin-3-ilfenil)ciclopropil]carbonil} -3H-
espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
[4-(4-{1-[(3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo(3,4-c) piridina-1,3'-
pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil} fenil)-1,3-tiazol-
2-il]acetonitrilo;
1'-({1-[4-(2-Piridin-3-il-1,3-tiazol-4-
il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro-furo[3,4-
c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-({1-[4-(1-Propionil-1,2,3,6-tetrahidroPiridin-4-
il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]
piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
Etil 4-[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c] piridina-
1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil} ciclopropil)fenil]-3,6-
dihidropiridina-1(2H)-carboxilato;

4-[(E)-2-(4-{1-[(3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c] piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil} fenil)vinil]benzonitrilo;
 1'-{[1-(2-Fluoro-4-Piridin-4-ilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-[(1-{2-Fluoro-4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(2H-Indazol-2-il)fenil]ciclopropil} carbonil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo [3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[2-Fluoro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(2-Oxopirrolidin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-[(1-{4-[4-Isopropil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(2-Oxo-1imidazolidin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(2-Oxo-1imidazolidin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-[(1-{4-[4-Isopropil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[2-Fluoro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]
 ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-
 pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[2-Fluoro-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-
 il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-
 pirrolidin]-3-ona;
 Metil 3-oxo4-[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-
 pirrolidin]-1'-il] carbonil} ciclopropil)fenil]piperazina-
 1-carboxilato;
 1'-[(1-{6-[4-(Ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]piridin-3-
 il}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-
 pirrolidin]-3-ona;
 1'-[(1-{6-[4-(Piridin-4-ilóxi)piperidin-1-il]piridin-3-
 il}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-
 pirrolidin]-3-ona;
 1'-[(1-{6-[3-(Piridin-4-ilóxi)pirrolidin-1-il]piridin-3-
 il}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-
 pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[
 4-(6-Metóxipiridin-3-il)fenil]
 ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-
 pirrolidin]-3-ona;
 [4'-(1-{[3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-
 1'-il]carbonil}ciclopropil)bifenil-3-il]acetonitrilo;
 1'-({1-[4-(6-Aminopiridin-3-il)fenil]ciclopropil}
 carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(6-Hidróxipiridin-3-il)fenil]
 ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-
 pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(5-Metilpiridin-2-il)fenil]ciclopropil}
 carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-[(1-{4-[(Piridin-2-ilóxi)metil]fenil}
 ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-
 pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-{4-[(Piridin-3-ilóxi)metil]fenil}
 ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-
 pirrolidin]-3-ona;
 1'-[(1-{4-[(Piridin-4-ilóxi)metil]fenil}
 ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-
 pirrolidin]-3-ona;
 3-(1-{[3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-
 1'-il]carbonil}ciclopropil)benzonitrilo;
 1'-[(1-Bifenil3-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-
 benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{[1-(1-Naftil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-
 benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-[(I-Quinolin-6-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-
 benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-[(1-{4-[(5-Metilisoxazol-3-il)metóxi]fenil}
 ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-
 pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(2-Piridin-3-il-1,3-tiazol-4-il)fenil]
 ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-
 pirrolidin]-3-ona;
 1'-[(1-{4-[5-(Trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol2-
 il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-
 pirrolidin]-3-ona;
 1'-{[1-(
 4-tert-Butil-1,3-tiazol-2-il)
 ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-
 pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]
 ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-
 pirrolidin]-3-ona;
 1',1''-[1,4-Fenilenobis(ciclopropano-1,1-
 diilcarbonil)]bis(3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-
 3-ona);
 4-Hidróxi-1'-[(1-quinolin-4-ilciclopropil) carbonil]-3H-
 espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

4-Metóxi-1'-[(1-quinolin-4-ilciclopropil) carbonil]-3H-
 espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-[(1-Piridin-3-ilciclobutil) carbonil]-3H-espiro[2-
 benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{[1-(4-Clorofenil) ciclobutil] carbonil}-3H-espiro[2-
 benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{[1-(4-Clorofenil) ciclobutil] carbonil}-7H-
 espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona;
 1'-{[1-(4-Clorofenil) ciclopropil] carbonil} espiro
 [pirido[3,4-d][1,3]oxazina-4,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona;
 1'-{[1-(2,4-Diclorofenil) ciclopropil] carbonil}
 espiro[pirido[3,4-d][1,3]oxazina-4,3'-pirrolidin]-2(1H)-
 ona;
 1'-{[1-(4-Bromofenil) ciclopropil] carbonil}
 espiro[pirido[3,4-d][1,3]oxazina-4,3'-pirrolidin]-2(1H)-
 ona;
 1'-{[1-(4-Metóxifenil) ciclopropil] carbonil}
 espiro[pirido[3,4-d][1,3]oxazina-4,3'-pirrolidin]-2(1H)-
 ona;
 1'-{[1-(4-Fenóxifenil) ciclopropil] carbonil}
 espiro[pirido[3,4-d][1,3]oxazina-4,3'-pirrolidin]-2(1H)-
 ona;
 1'-[(1-{4-[(Trifluorometil) tio] fenil} ciclopropil)
 carbonil] espiro[pirido[3,4-d][1,3]oxazina-4,3'-pirrolidin]-
 2(1H)-ona;
 1'-{[1-(3-Bromofenil) ciclopropil] carbonil}
 espiro[pirido[3,4-d][1,3]oxazina-4,3'-pirrolidin]-2(1H)-
 ona;
 1'-{[1-(3-Metóxifenil) ciclopropil] carbonil}
 espiro[pirido[3,4-d][1,3]oxazina-4,3'-pirrolidin]-2(1H)-
 ona;
 1'-{[1-(6-Cloropiridin-3-il) ciclopropil] carbonil}-7H-
 espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona;
 1'-{[1-(4-Metilfenil) ciclopropil] carbonil}-7H-
 espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona; e

1'-({1-[4-(Trifluorometil)fenil]ciclopropil} carbonil)-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona, ou um sal farmacêuticamente aceitável relacionado.

23. Um composto da Reivindicação 1 selecionado de:

1'-{[1-(4-Metóxifenil)ciclopropil]carbonil}-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona;
 1'-({1-[4-(Trifluorometóxi)fenil]ciclopropil} carbonil)-7H-espiro[furo [3,4-b]piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona;
 1'-{[1-(4-Fluorofenil)ciclopropil]carbonil}-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona;
 1'-{[1-(2-Cloro-4-fluorofenil)ciclopropil] carbonil}-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona;
 1'-([1-(2,4-Difluorofenil)ciclopropil]carbonil)-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona;
 1'-{[1-(3-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona;
 1'-{[1-(3,4-DiClorofenil)ciclopropil]carbonil}-7H - espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona;
 1'-([1-(2,3-Difluorofenil)ciclopropil]carbonil)-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona;
 1'-([1-(2,4-Diclorofenil)ciclopropil]carbonil)-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona;
 Etil 4-[5-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]piperazina-1-carboxilato;
 1'-[(1-{6-[4-(etilsulfonil)piperazin-1-il]piridin-3-il}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[6-(4-Fenilpiperazin-1-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-{6-[4-(3-Metilbutanoil)piperazin-1-il]piridin-3-il}ciclopropilcarbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-[(1-{6-[4-(Ciclopropilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-il}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[6-(2,5-Dihidro-1H-pirrol-1-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{[1-(6-Piperidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(4-Metil2-oxopiperazin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(4-Acetil-2-oxo-piperazin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 tert-Butil 4-[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina-1-carboxilato;
 1'-({1-[4-(4-Isobutirilpiperazin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-[(1-{4-[4-(Ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-[(1-{4-[4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il]fenil}ciclopropilcarbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 N-Metil-N[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]ciclopropanocarboxamida;

N-[4-(1-{[3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-
 pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil] acetamida;
 1'-({1-[4-(2-Oxopirrolidin-1-il)fenil]
 ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-
 pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]
 ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-
 pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(1H-Pirazol-1-il)fenil]ciclopropil} carbonil)-3H-
 espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(2-Oxopiperidin-1-il)fenil]ciclopropil}
 carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1-Metil-3-[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-
 pirrolidin]-1'-il]carbonil}
 ciclopropil)fenil]imidazolidino-2,4-diona;
 1'-{[1-(4-Morfolin-4-ilfenil)ciclopropil] carbonil}-3H-
 espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-[1-Piridin-3-ilciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-
 benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 N-Metil-4-[5-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-
 pirrolidin]-1'-il]carbonil} ciclopropil)piridin-2-
 il]benzamida;
 N,N-Dimetil-4-[5-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-
 1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil} ciclopropil)piridin-2-
 il]benzamida;
 1'-[1-(6-[4-(Metilsulfonil)fenil]piridin-3-il}
 ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-
 pirrolidin]-3-ona;
 1'-([1-(4-Metóxifenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-
 benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(Piridin-2-ilóxi)fenil]ciclopropil} carbonil)-3H-
 espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(Piridin-3-ilmetóxi)fenil]ciclopropil} carbonil)-
 3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(Isoquinolin-1-ilmetóxi)fenil]
ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-
pirrolidin]-3-ona;

1'-([1-(4-Vinilfenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-
benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

Metil 4-[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-
pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]-3,6-
dihidropiridina-1(2H)-carboxilato;

Etil 4-[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-
pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]-3,6-
dihidropiridina-1(2H)-carboxilato;

1'-({1-[4-(1-AcEtil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-
il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-
pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-{4-[1-(3-Metilbutanoil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-
il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-
pirrolidin]-3-ona;

5-Hidróxi-1'-([1-(4-metilfenil)ciclopropil] carbonil)-3H-
espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{[1-(4-Metilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H -espiro[2-
benzofuran-1,3'-pirrolidin]-5-ol;

1'-({1-[4-(Pirrolidin-1-ilmetil)fenil]
ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-
pirrolidin]-3-ona;

1'-{[1-(6-Pirrolidin-1-ilpiridin-3-
il)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-e] piridina-
1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[6-(4-Fenilpiperazin-1-il)piridin-3-
il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-e] piridina-
1,3'-pirrolidin]-3-ona;

Metil 4-[5-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-e]piridina-
1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-
il]piperazina-1-carboxilato;

Etil 4-(5-{1-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-e]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil} piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato;
 Isopropil 4-(5-{1-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[furo [3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil}piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato;
 1'-({1-[6-(4-Clorofenil)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[6-(4-Fluorofenil)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[6-(4-Fluoro2-metilfenil)piridin-3-il] ciclopropil carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-[(1-Quinolin-4-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 4-Cloro-1'-[(1-quinolin-4-ilciclopropil) carbonil]-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 4-Hidróxi-1'-[(1-quinolin-4-ilciclopropil) carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 4-Metóxi-1'-[(1-quinolin-4-ilciclopropil) carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-[(1-{4-[(4-Fluorobenzil)óxi]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c] piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{[1-(4-{[4-(Trifluorometil)benzil]óxi}fenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-[(1-{4-[(2-Cloro-4-fluorobenzil)óxi]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-[(1-{4-[(4-Bromo-2-fluorobenzil)óxi]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

3-Fluoro-4-[(4-{1-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil}fenóxi)metil]benzonitrilo;

1'-[(1-{4-[1-(2-Fluorofenil)etóxi]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

4-[1-(4-{1-[(3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclo-propil}fenóxi)etil]benzonitrilo;

1'-({1-[4-(Quinolin-2-ilmetóxi)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{[1-(4-Metóxifenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

6-Cloro-1'-{[1-(4-metóxifenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

{[1-(4-Metóxifenil)ciclopropil]carbonil}-6-(trifluorometil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(Ciclopentilóxi)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(Alilóxi)fenil]ciclo-propil}carbonil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(2-Metóxi)etóxi]fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(Ciclopropilmetóxi)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{[1-(4-Metilfenil)ciclopropil]carbonil}-6-(trifluorometil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{[1-(4-Metilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

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

1'-{[1-(4-Vinilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-
 espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-[(1-{4-[(E)-2-Piridin-2-ilvinil]fenil}
 ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-
 pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(1-Isobutiril-1,2,3,6-tetrahidroPiridin-4-
 il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c
]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(1-Acetilpiperidin-4-il)
 fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-
 1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 Etil 4-(4-{1-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[furo(3,4-c) piridina-
 1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil}
 fenil)piperidina-1-carboxilato;
 1'-({1-[4-(1-Isobutirilpiperidin-4-il)fenil]
 ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-
 pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(1-Propionilpiperidin-4-il)fenil]
 ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-
 pirrolidin]-3-ona;
 1'-[(1-{4-[1-(3-Metilbutanoil)piperidin-4-
 il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c
]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(2-Isopropil-1,3-tiazol-4-il)fenil]
 ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-
 pirrolidin]-3-ona;
 1'-[(1-{4-[2-(Dimetilamino)-1,3-tiazol-4-
 il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]
 piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)fenil]
 ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-
 pirrolidin]-3-ona;
 3-Fluoro-4-{1-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c] piridina-
 1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclo-propil} benzonitrilo;

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

1'-[(1-{4-[5-(Trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}ciclo-propil)carbonil]-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona, ou um sal farmacêuticamente aceitável relacionado.

24. Um composto da Reivindicação 1 selecionado de:

1'-({1-[4-(3-Metilisoxazol-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(2-Piridin-2-iletil)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[2-Fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[2-Fluoro-4-(3-Metil-1H-pirazol-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(3-Amino-1H-pirazol-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(1H-Benzimidazol-1-il)-2-fluorofenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-{2-Fluoro-4-[2-(trifluoro-metil)-1H-benzimidazol-1-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(2-Metóxi-1H-benzimidazol-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

Etil 4-(4-{1-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[furo(3,4-c) piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclo-propil} fenil)piperazina-1-carboxilato;
 Isopropil 4-[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[furo(3,4-c) piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil) fenil]piperazina-1-carboxilato;
 1'-({1-[4-(4-Propionilpiperazin-1-il) fenil] ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(4-Isobutirilpiperazin-1-il) fenil] ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-[(1-{4-[4-(Ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il] fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c] piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-[(1-{4-[4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il] fenil} ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(2-Oxopiridin-1(2H)-il) fenil]ciclopropil} carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 Metil [4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c] piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil) fenil]carbamato;
 N-[4-(1-{[3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil) fenil] metanosulfonamida;
 1'-{[1-(2-Fluorofenil)ciclo-propil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{[1-(2-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{[1-(2-Bromofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1·[2-(Trifluorometil) fenil]ciclopropil} carbonil)-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{[1-(2-Metóxifenil)ciclopropil]carbonil}-3H-
 espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{[1-(2-Metilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-
 espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{[1-(2,3-Difluorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-
 espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{[1-(2-Cloro6-fluorofenil)ciclo-propil]carbonil}-3H-
 espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{[1-(1-Naftil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo(3,4-
 c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{[1-(2-Fluorofenil)ciclopropil]carbonil}-6-
 (trifluorometil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-
 pirrolidin]-3-ona;
 6-Cloro-1'-([1-(4-metilfenil)ciclopropil]carbonil)-3H-
 espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 6-Cloro-1'-([1-(4-(trifluoro-metil)fenil)ciclopropil]
 carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-
 ona;
 6-Cloro-1'-([1-(2,4-difluorofenil)ciclopropil] carbonil)-
 3H-espiro[furo[3,4-c] piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 6-Cloro-1'-([1-[3-
 (difluorometóxi)fenil]ciclopropil]carbonil)-3H-
 espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{[1-(2,4-Diclorofenil)ciclo-propil]carbonil}-3H-
 espiro[furo[3,4-c]piridina-1-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-metóxi3H-
 espiro[furo [3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-hidróxi-3H-
 espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 6-Cloro-1'-{[1-(3,4-diClorofenil)ciclopropil] carbonil}-3H-
 espiro[furo[3,4-c] piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{[1-(4-Cloro-2-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-
 espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 6-Cloro-1'-{[1-(2,4-difluorofenil)ciclopropil] carbonil}-
 3H-espiro[furo[3,4-c] piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{[1-(2-Cloro-4-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{[1-(2,4-Difluorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(Metiltio)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-[(1-{4-[(Trifluorometil)tio]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-{[1-(4-Clorofenil)ciclopentil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 Metil 4-[5-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]piperazina-1-carboxilato;
 N,N-Dimetil-4-[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina-1-carboxamida;
 Metil 4-[3-Fluoro-4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina-1-carboxilato;
 1'-({1-[2-Fluoro-4-(4-propionilpiperazin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[2-Fluoro-4-(4-isobutirilpiperazin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-[(1-{4-[4-(Ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]-2-fluorofenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 1'-({1-[4-(4-Acetilpiperazin-1-il)-2-fluorofenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 4-[3-Fluoro-4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]-N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida;

1'-({1-[4-(4-Hidróxipiperidin-1-il)fenil]ciclopropil}
carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
N,N-Dimetil-1-[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-
1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)
fenil]piperidina-4-carboxamida;
Metil 4-[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-
pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperidina-1-
carboxilato;
Etil 4-[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-
pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperidina-1-
carboxilato;
1'-({1-[4-(1-Acetilpiperidin-4-il)fenil]ciclopropil}
carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-({1-[4-(1-Isobutyrlpiperidin-4-il)fenil]
ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-
pirrolidin]-3-ona;
1'-({1-[4-(1-Propionilpiperidin-4-il)fenil]
ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-
pirrolidin]-3-ona;
1'-[(1-{4-[1-(3-Metilbutanoil)piperidin-4-il]fenil}
ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-
pirrolidin]-3-ona;
1'-({1-[4-(1-Acetilpiperidin-4-il)fenil]
ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-
pirrolidin]-3-ona;
1'-({1-[4-(1-Isobutirilpiperidin-4-il)fenil]
ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-
pirrolidin]-3-ona;
1'-({1-[4-(1-Propionilpiperidin-4-il)fenil]
ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-
pirrolidin]-3-ona;
1'-[(1-{4-[1-(3-Metilbutanoil)piperidin-4-il]fenil} ciclo-
propil)carbonil]-3H-espir [furo[3,4-c]piridina-1,3'-
pirrolidin]-3-ona;

Metil 4-[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[furo(3,4-c) piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil) fenil]piperidina-1-carboxilato;
 Etil 4-[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[furo(3,4-c) piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil) fenil]piperidina-1-carboxilato;
 Isopropil 4-[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[furo(3,4-c) piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil) fenil]piperidina-1-carboxilato;
 Metil 4-hidróxi-4-[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil) fenil]piperidina-1-carboxilato;
 Etil 4-hidróxi-4-[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil) fenil]piperidina-1-carboxilato;
 Isopropil 4-[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil) fenil] piperazina-1-carboxilato;
 1'-[(1-{4-[6-(Pirrolidin-1-ilcarbonil)piridin-3-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 N-Etil-N-metil-5-[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil) fenil]piridina-2-carboxamida;
 N,N-Dietil-5-[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil) fenil]piridina-2-carboxamida;
 tert-Butil {4-[5-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]fenil}carbamato;
 N,N-Dimetil-1-[5-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil} ciclopropil)piridin-2-il]piperidina-4-carboxamida; e

1'-{[1-(6-Piperidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropil] carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona, ou um sal farmacêuticamente aceitável relacionado.

25. Um composto da Reivindicação 1 selecionado de:

{1-[2-Fluoro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]ciclopropil} carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[2-Fluoro-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]ciclopropil} carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(2-Oxoazetidin-1-il)fenil]ciclopropil} carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[2-Fluoro-4-(2-oxoazetidin-1-il)fenil]ciclopropil} carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(2-Oxoazetidin-1-il)fenil]ciclopropil} carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[2-Fluoro-4-(2-oxoazetidin-1-il)fenil]ciclopropil} carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

Propil 4-[5-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]piperazina-1-carboxilato;

Isobutil 4-[5-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]piperazina-1-carboxilato;

Isopropil 4-[5-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]piperazina-1-carboxilato;

Etil 4-[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina-1-carboxilato;

Propil 4-[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1-il]carbonil}ciclopropil)fenil] piperazina-1-carboxilato;

Isobutil 4-[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil] piperazina-1-carboxilato;

1'-[(1-{4-[4-(Ciclopropilacetil)piperazin-1-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-{4-[4-(Ciclopropilacetil)piperazin-1-il]-2-fluorofenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-{4-[4-(3-Metilbutanoil)piperazin-1-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-{2-Fluoro-4-[4-(3-metilbutanoil)piperazin-1-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-{4-[4-(Tetraidro-2H-piran-4-ilcarbonil) piperazin-1-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

Etil 4-[3-Fluoro-4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina-1-carboxilato;

Propil 4-[3-Fluoro-4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina-1-carboxilato;

4-[3-Fluoro-4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]-N-metilpiperazina-1-carboxamida;

1'-[(1-{2-Fluoro-4-(4-isobutirilpiperazin-1-il)fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-{4-[4-(Ciclopropilacetil)piperazin-1-il]-2-fluorofenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

Metil 4-[3-Fluoro-4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina-1-carboxilato;

Etil 4-[3-Fluoro-4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina-1-carboxilato;

Propil 4-[3-Fluoro-4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina-1-carboxilato;

iso-Propil 4-[3-Fluoro-4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina-1-carboxilato;

iso-Butil 4-[3-Fluoro-4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina-1-carboxilato;

1'-[(1-{4-[4-(Ciclopropilcarbonil)piperazina-1-il]-2-fluorofenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-{4-Fluoro-4-[4-(3-metilbutaboil)piperazin-1-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo(3,4-c)piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

N,N-Dimetil-5-[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piridina-2-carboxamida;

N-Etil-5-[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piridina-2-carboxamida;

N-Isopropil-5-[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piridina-2-carboxamida;

5-[3-Fluoro-4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]-N-metilpiridina-2-carboxamida;
 5-[3-Fluoro-4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]-N-etilpiridina-2-carboxamida;
 5-[3-Fluoro-4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]-N1-propilpiridina-2-carboxamida;
 5-[3-Fluoro-4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida;
 5-[3-Fluoro-4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'il]carbonil}ciclopropil)fenil]-N-metilpiridina-2-carboxamida;
 N-Etil-5-[3-Fluoro-4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piridina-2-carboxamida;
 5-[3-Fluoro-4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]-N-isopropilpiridina-2-carboxamida;
 5-[3-Fluoro-4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida;
 6-[3-Fluoro-4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]-N-metilnicotinamida;
 6-[3-Fluoro-4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]-N,N-dimetilnicotinamida;
 N-Metil-6-[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]nicotinamida;
 N,N-Dimetil-6-[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]nicotinamida;

1'-({1-[4-(1-Isobutiril-1,2,3,6-tetrahidroPiridin-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(1-Propionil-1,2,3,6-tetrahidroPiridin-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[3-Fluoro-4-(3-Metil-1H-pirazol-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{[1-(6-Azetidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[6-(2-Oxoazetidin-1-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

Metil [3-Fluoro-4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]carbamato;

Metil [3-Fluoro-4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]carbamato;

1'-({1-[4-(2-Oxopirrolidin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c] piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-{4-[4-(Ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]fenil}ciclobutil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

Etil 4-[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[furo(3,4-c) piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina-1-carboxilato;

N,N-Dietil-5-[3-Fluoro-4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil} ciclopropil)fenil] piridina-2-carboxamida;

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

1'-({1-[2-Fluoro-4-(1H-1,2,3-Triazol-1-il)fenil]
ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-
pirrolidin]-3-ona;
1'-({1-[2-Fluoro-4-(2H-1,2,3-triazol2-il)fenil]
ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-
pirrolidin]-3-ona;
1'-({1-[2-Fluoro-4-(1H-1,2,4-Triazol-1-il)fenil]
ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-
pirrolidin]-3-ona;
1'-({1-[2-Fluoro-4-(4H-1,2,4-triazol4-il)fenil]
ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-
pirrolidin]-3-ona;
N-Etil-5-[3-Fluoro-4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-
1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)
fenil]piridina-2-carboxamida; e
5-[3-Fluoro-4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-
pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]-N -
isopropilpiridina-2-carboxamida; ou um sal
farmacêuticamente aceitável relacionado.

26. Um método de modelação da atividade da 11 β HSD1 ou MR *ex vivo* compreendendo o contacto entre a referida 11 β HSD1 e o referido MR com um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 25, ou um sal farmacêuticamente aceitável relacionado.

27. O método da Reivindicação 26 onde a referida modelação é inibição.

28. Uso de um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 25, ou um sal farmacêuticamente aceitável relacionado, na manufatura de um medicamento para tratamento de uma doença, onde a referida doença é obesidade, diabetes, intolerância à glucose, resistência à

insulina, hiperglicemia, hipertensão, hiperlipidemia, déficit cognitivo, demência, glaucoma, distúrbios cardiovasculares, osteoporose, ou inflamação.

29. Uso de um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 25, ou um sal farmacêuticamente aceitável relacionado, na manufatura de um medicamento para tratamento de uma doença, onde a referida doença é hipertensão, uma doença cardiovascular, uma doença renal, uma doença inflamatória, falha cardíaca, aterosclerose, arteriosclerose, doença da artéria coronária, trombose, angina, doença vascular periférica, dano na parede vascular, enfarte, dislipidemia, hiperlipoproteïnemia, dislipidemia diabética, dislipidemia combinada, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, e aquelas associadas com diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, síndrome da obesidade metabólica, resistência à insulina, e dano de órgãos-alvo relacionados com aldosterona.

30. Uso de um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 25, ou um sal farmacêuticamente aceitável relacionado, na manufatura de um medicamento para tratamento de diabetes tipo 2.

31. Uma composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 25, ou um sal farmacêuticamente aceitável relacionado, e um veículo farmacêuticamente aceitável.

32. Um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 25, ou um sal farmacêuticamente aceitável relacionado, para uso no tratamento de uma doença, onde a referida doença é obesidade, diabetes, intolerância à glucose, resistência à insulina,

hiperglicemia, hipertensão, hiperlipidemia, déficit cognitivo, demência, glaucoma, distúrbios cardiovasculares, osteoporose, ou inflamação.

33. Um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 25, ou um sal farmacêuticamente aceitável relacionado, para uso no tratamento de uma doença, onde a referida doença é hipertensão, uma doença cardiovascular, uma doença renal, uma doença inflamatória, falha cardíaca, aterosclerose, arteriosclerose, doença da artéria coronária, trombose, angina, doença vascular periférica, dano na parede vascular, enfarte, dislipidemia, hiperlipoproteïnemia, dislipidemia diabética, dislipidemia combinada, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, e aquelas associadas com diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, síndrome da obesidade metabólica, resistência à insulina, e dano de órgãos-alvo relacionados com aldosterona.

34. Um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 25, ou um sal farmacêuticamente aceitável relacionado, para uso no tratamento de diabetes tipo 2.

35. Um composto que é N-Metil-5-[4-(1-([3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil)fenil]piridina-2-carboxamida, ou um sal farmacêuticamente aceitável relacionado.

36. Um composto que é N-Metil-5-[4-(1-([(1R)-3-Oxo-1'H,3H-espiro[1-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil)ciclopropil)fenil]piridina-2-carboxamida, ou um sal farmacêuticamente aceitável relacionado.

37. Um composto que é N-Metil-5-[4-(1-{[(1R)-3-Oxo-1'H,3H-espiro[1-benzofuran-1,3'-pirrolidin)-1'-il)carbonil}ciclopropil)fenil)piridina-2-carboxamida.

38. Uma composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 37 a 39, ou um sal farmacêuticamente aceitável relacionado, e um veículo farmacêuticamente aceitável.

39. Uso de um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 35 a 37, ou um sal farmacêuticamente aceitável relacionado, na manufatura de um medicamento para o tratamento de uma doença num paciente selecionada de obesidade, diabetes, intolerância à glucose, resistência à insulina, hiperglicemia, hipertensão, hiperlipidemia, déficit cognitivo, demência, glaucoma, distúrbios cardiovasculares, osteoporose, e inflamação.

40. Uso de um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 35 a 37, ou um sal farmacêuticamente aceitável relacionado, na manufatura de um medicamento para o tratamento de diabetes tipo 2.

41. Um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 35 a 37, ou um sal farmacêuticamente aceitável relacionado, para uso no tratamento de uma doença num paciente selecionada de obesidade, diabetes, intolerância à glucose, resistência à insulina, hiperglicemia, hipertensão, hiperlipidemia, déficit cognitivo, demência, glaucoma, distúrbios cardiovasculares, osteoporose, e inflamação.

42. Um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 35 a 37, ou um sal farmacêuticamente

aceitável relacionado, para uso no tratamento de diabetes tipo 2.

Lisboa, 30 de julho de 2015