



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 333 412**

(51) Int. Cl.:

**A61K 31/4709** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 417/12** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **02741724 .5**

(96) Fecha de presentación : **23.05.2002**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1397137**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **17.03.2004**

(54)

Título: **Derivados de hidantoína como inhibidores de metaloproteinasas de matriz.**

(30)

Prioridad: **25.05.2001 US 293571 P**

(45)

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**22.02.2010**

(45)

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**22.02.2010**

(73)

Titular/es: **Bristol-Myers Squibb Company**  
**P.O. Box 4000**  
**Princeton, New Jersey 08543-4000, US**

(72)

Inventor/es: **Sheppeck, James, E.;**  
**Duan, Jingwu;**  
**Xue, Chu-Biao y**  
**Wasserman, Zelda**

(74)

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 333 412 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de hidantoína como inhibidores de metaloproteinasas de matriz.

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere generalmente a nuevos derivados de hidantoína como inhibidores de metaloproteinasas de matriz (MMP), enzima convertidora de TNF- $\alpha$  (TACE), agreganasa o una combinación de los mismos, composiciones farmacéuticas que los contienen y procedimientos de uso de los mismos.

10 **Antecedentes de la invención**

Actualmente existe un conjunto de pruebas de que las metaloproteasas (MP) son importantes en la degradación descontrolada de tejido conectivo, incluyendo proteoglicano y colágeno, que conduce a la reabsorción de la matriz extracelular. Esta es una característica de muchas afecciones patológicas, tales como artritis reumatoide y osteoartritis, ulceración corneal, epidérmica o gástrica; metástasis o invasión tumoral; enfermedad periodontal y enfermedad ósea. Normalmente estas enzimas catabólicas están estrechamente reguladas a nivel de su síntesis así como a nivel de su actividad extracelular mediante la acción de inhibidores específicos, tales como alfa-2-macroglobulinas y TIMP (inhibidores tisulares de metaloproteasa), que forman complejos inactivos con las MP.

La osteoartritis y la artritis reumatoide (OA y AR respectivamente) son enfermedades destructivas del cartílago articular caracterizadas por una erosión localizada de la superficie del cartílago. Los descubrimientos han demostrado que el cartílago articular de las cabezas femorales de pacientes con OA, por ejemplo, tenía una incorporación reducida de sulfato radiomarcado sobre los controles, sugiriendo que debe haber un índice de degradación de cartílago aumentado en la OA (Mankin y col. J. Bone Joint Surg. 1970, 52A, 424-434). Existen cuatro clases de enzimas de degradación de proteínas en células de mamífero: serina, cisteína, aspártico y metaloproteasas. Las pruebas disponibles confirman que las metaloproteasas son las responsables de la degradación de la matriz extracelular del cartílago articular en la OA y la RA. Se han descubierto actividades aumentadas de collagenasas y estromelisinina en el cartílago OA y la actividad se correlaciona con la gravedad de la lesión (Mankin y col. Arthritis Rheum. 1978, 21,761-766, Woessner y col. Arthritis Rheum. 1983, 26, 63-68 and Woessner y col. Arthritis Rheum. 1984, 27, 305-312). Además, se ha identificado que la agreganasa proporciona el producto de escisión específico de proteoglicano que se encuentra en pacientes con AR y OA (Lohmander L.S. y col. Arthritis Rheum. 1993, 36, 1214-22).

Por lo tanto, las metaloproteasas (MP) se han implicado como enzimas clave en la destrucción del cartílago y hueso de mamíferos. Puede esperarse que la patogénesis de dichas enfermedades pueda modificarse de una forma beneficiosa mediante la administración de inhibidores de MP y se han sugerido muchos compuestos para este fin (véase Wahl y col. Ann. Rep. Med. Chem. 1990, 25, 175-184, AP, San Diego).

El factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) es una citocina asociada a células que se procesa a partir de una forma precursora de 26 kd en una forma activa de 17 kd. Se ha demostrado que el TNF- $\alpha$  es un mediador primario en seres humanos y en animales, de la inflamación, fiebre y respuestas de fase aguda similares a las observadas durante la infección aguda y el choque. Se ha demostrado que el exceso de TNF- $\alpha$  es letal. Actualmente existen considerables pruebas de que el bloqueo de los efectos de TNF- $\alpha$  con anticuerpos específicos puede ser beneficioso en una diversidad de circunstancias que incluyen enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide (Feldman y col. Lancet 1994, 344, 1105), diabetes melitus no insulino dependiente (Lohmander, LS, y col. Arthritis Rheum. 1993,36, 1214-22) y enfermedad de Crohn (MacDonald y col. Clín. Exp. Immunol. 1990, 81,301).

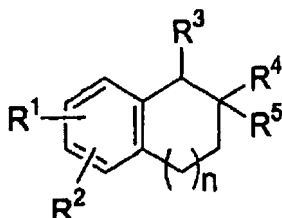
Por lo tanto los compuestos que inhiben la producción de TNF- $\alpha$  son de importancia terapéutica para el tratamiento de trastornos inflamatorios. Recientemente, se purificó y se secuenció la enzima convertidora de TNF- $\alpha$  (TACE), la enzima responsable de la liberación de TNF- $\alpha$  de las células (Black y col. Nature 1997, 385, 729; Moss y col. Nature 1997, 385, 733). Esta invención describe moléculas que inhiben esta enzima y por lo tanto la secreción de TNF- $\alpha$  activo de células. Estas nuevas moléculas proporcionan un medio de intervención terapéutica basada en mecanismos para enfermedades que incluyen, pero sin limitación, choque séptico, choque hemodinámico, síndrome septicémico, lesión de reperfusión post isquémica, malaria, enfermedad de Crohn, enfermedades inflamatorias del intestino, infección micobacteriana, meningitis, psoriasis, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades fibróticas, caquexia, rechazo de injertos, cáncer, enfermedades que implican angiogénesis, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias de la piel, OA, AR, esclerosis múltiple, daños por radiación, lesión alveolar hiperóxica, enfermedad periodontal, VIH y diabetes mellitus no insulino-dependiente.

Puesto que se ha observado una producción excesiva de TNF- $\alpha$  en varias patologías también caracterizadas por una degradación tisular mediada por MMP, los compuestos que inhiben la producción tanto de MMP como de TNF- $\alpha$  también pueden tener una ventaja particular en enfermedades en las que ambos mecanismos están implicados.

Las prostaglandinas (PG) desempeñan un papel principal en el proceso de inflamación y la inhibición de la producción de PG ha sido una diana común de descubrimiento de fármacos anti-inflamatorios. Se ha descubierto que muchos AINE impiden la producción de PG por inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX). Entre las dos isoformas de COX, COX-1 se expresa de forma constitutiva. COX-2 es una isozima inducible asociada con la inflamación. Se pensó que el inhibidor selectivo de COX-2 mantenía la eficacia de los AINE tradicionales, que inhiben ambas isozimas y

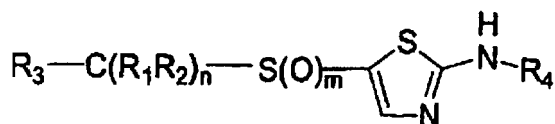
produce menores efectos secundarios y menos drásticos. Como resultado, el desarrollo de inhibidores selectivos de COX-2 ha atraído un interés muy importante en la industria farmacéutica. Debido a las funciones significativas de PG y TNF- $\alpha$  en la inflamación, el uso combinado de inhibidores de COX-2 y TACE puede tener una eficacia superior a la de cualquier terapia en solitario en algunas enfermedades inflamatorias.

El documento US 6.048.877 desvela agentes antiarrítmicos de la siguiente fórmula:



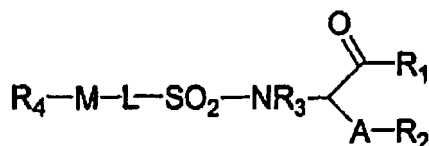
en la que R<sup>3</sup> puede ser un resto espiro-hidantoína; R<sup>5</sup> es (4-fenil-1-piperidinil)etilo; n es 0-2; y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son una diversidad de grupos. Los compuestos descritos específicamente en el documento US 6.048.877 no se consideran parte de la presente invención.

Los documentos WO 01/44217 y WO 99/24416 describen inhibidores de quinasa dependientes de ciclina de la siguiente fórmula:



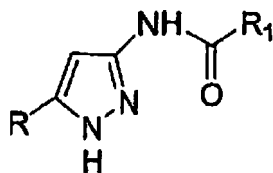
en la que R<sub>3</sub> es arilo o heteroarilo; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente H, F o alquilo; n es 1-3; m es 0-2; y R<sub>4</sub> puede ser -CO-alquilenio-hidantoína o -CONH-alquilenio-hidantoína. Los compuestos descritos específicamente en los documentos WO 01/44217 y WO 99/24416 no se consideran parte de la presente invención.

El documento WO 01/23363 describe metaloproteínasa de matriz 13 e inhibidores de agreganasa de la siguiente fórmula:



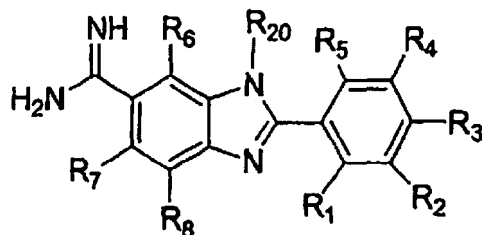
en la que R<sub>1</sub> es OH o hidroxamino opcionalmente protegido; R<sub>2</sub> puede ser un resto hidantoína; R<sub>4</sub> puede ser arilo o heteroarilo; L es arileno o heteroarileno; y M es O o S. Los compuestos descritos específicamente en el documento WO 01/23363 no se consideran parte de la presente invención.

El documento WO 01/12189 desvela agentes antitumorales de la siguiente fórmula:



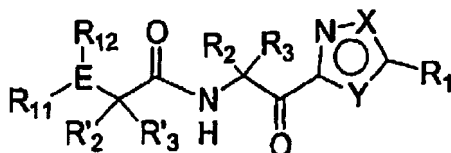
en la que R es un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>; y R<sub>1</sub> puede ser -CH<sub>2</sub>-hidantoína. Los compuestos descritos específicamente en el documento WO 01/12189 no se consideran parte de la presente invención.

El documento WO 00/35886 ilustra inhibidores de serina proteasa de la siguiente fórmula:



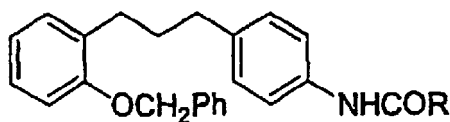
en la que R<sub>2</sub> puede ser -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>2</sub>-hidantoína; y R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>-R<sub>8</sub> y R<sub>20</sub> son una diversidad de grupos. Los compuestos descritos específicamente en el documento WO 00/35886 no se consideran parte de la presente invención.

El documento US 5.861.380 presenta inhibidores de serina proteasa de la siguiente fórmula:



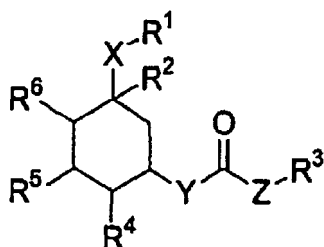
en la que R<sub>1</sub> puede ser arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; X e Y son N, O o S; R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> y E pueden formar un resto hidantoinilo; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R'<sub>2</sub> y R'<sub>3</sub> son una diversidad de grupos. Los compuestos descritos específicamente en el documento US 5.861.380 no se consideran parte de la presente invención.

El documento US 5.811.459 describe analgésicos y antagonistas de prostaglandina de la siguiente fórmula:



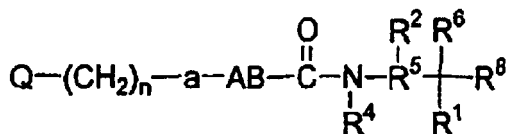
en la que R puede ser -CH<sub>2</sub>-hidantoína. Los compuestos descritos específicamente en el documento US 5.811.459 no se consideran parte de la presente invención.

El documento US 5.567.725 desvela inhibidores de glucosa-6-fosfatasa de la siguiente fórmula:



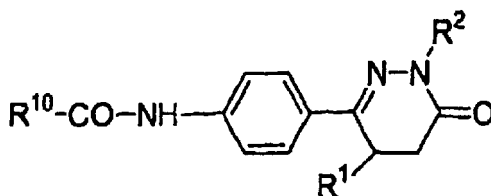
en la que R<sup>1</sup> puede ser un resto hidantoína; X puede ser -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-NR<sup>8</sup>-CH<sub>2</sub>-; Y es (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>, O, S o NR<sup>8</sup>; Z es un enlazador lineal, cicloalquileo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o cicloalquilenilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>; R<sup>3</sup> puede ser cicloalquilo, arilo o heteroarilo; y R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son una diversidad de grupos. Los compuestos descritos específicamente en el documento US 5.567.725 no se consideran parte de la presente invención.

El documento US 5.821.241 ilustra antagonistas del receptor de fibrinógeno de la siguiente fórmula:



en la que Q puede ser un sistema de anillo heterocíclico, mono o bicíclico, de 4-9 miembros; n es 0-7; a es un enlazador de amida o un enlace; AB es un sistema de anillo condensado que comparte átomos de C y N adyacentes, donde cada anillo es un anillo saturado o insaturado de 5-7 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; R<sup>5</sup> puede ser un enlace, CH, -CH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> o -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>; R<sup>1</sup> y R<sup>6</sup> pueden formar un resto hidantoinilo; y R<sup>6</sup> son una diversidad de grupos. Los compuestos descritos específicamente en el documento US 5.821.241 no se consideran parte de la presente invención.

El documento US 4.816.454 desvela compuestos de la siguiente fórmula:



en la que R<sup>10</sup> puede ser -CH<sub>2</sub>-hidantoína; y R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son una diversidad de grupos. Los compuestos descritos específicamente en el documento US 4.816.454 no se consideran parte de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención actúan como inhibidores de MP, en particular, TACE, MMP y/o agreganasa. Estas nuevas moléculas se proporcionan como compuestos anti-inflamatorios y compuestos terapéuticos protectores de cartílago. La inhibición de agreganasa, TACE y otras metaloproteasas por moléculas de la presente invención indica que son anti-inflamatorias y deberían impedir la degradación de cartílago por estas enzimas, aliviando de este modo las afecciones patológicas de OA y AR.

## Sumario de la invención

Por consiguiente, la presente invención proporciona nuevos derivados de hidantoína útiles como inhibidores de MMP y/o TACE o sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos.

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o una sal o forma profarmacológica farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención proporciona un procedimiento para tratar trastornos inflamatorios que comprende: administrar a un huésped, que necesite dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o una sal o forma profarmacológica farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento de una afección o enfermedad mediada por MMP, TACE, agreganasa o una combinación de las mismas en un mamífero, que comprende: administrar al mamífero que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal o forma profarmacológica farmacéuticamente aceptable del mismo.

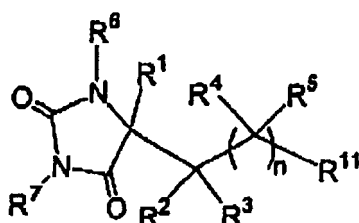
La presente invención proporciona un procedimiento que comprende: administrar un compuesto de la presente invención o una sal o forma profarmacológica farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad eficaz para tratar una afección o enfermedad mediada por MMP, TACE, agreganasa o una combinación de las mismas.

La presente invención proporciona un procedimiento para tratar trastornos inflamatorios que comprende: administrar, a un huésped que necesite dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los compuestos de la presente invención, en combinación con uno o más agentes anti-inflamatorios adicionales seleccionados de inhibidores selectivos de COX-2, antagonistas de interleucina-1, inhibidores de la dihidroorotato sintasa, inhibidores de quinasa p38 MAP, inhibidores de TNF-α, agentes secuestrantes de TNF-α y metotrexato.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos de la presente invención para uso en terapia.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar el uso de nuevos compuestos de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección o enfermedad mediada por MMP, TACE, agreganasa o una combinación de las mismas.

Éstos y otros objetos, que se harán evidentes durante la siguiente descripción detallada, se han conseguido por el descubrimiento de los inventores de que los compuestos de fórmula (I):

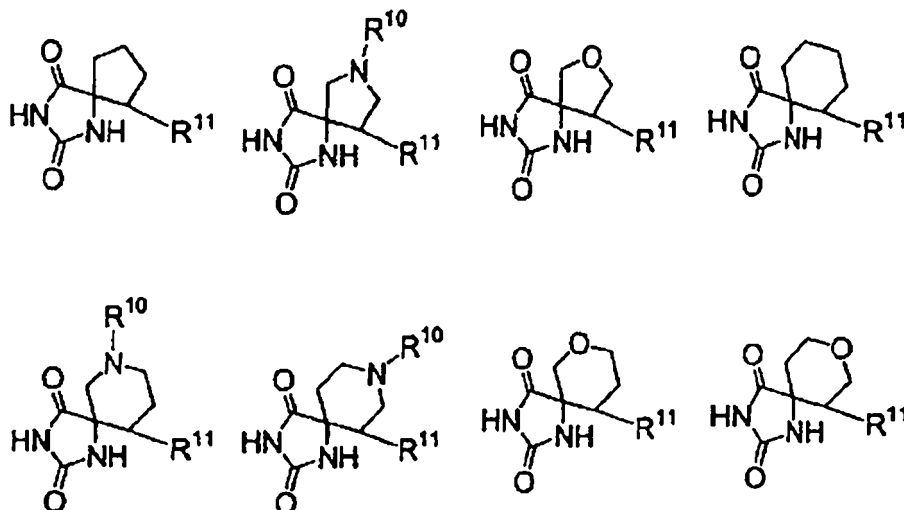


(I)

o formas de sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos, en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^{11}$  y  $n$  se definen más adelante, son eficaces como inhibidores de MMP y/o TACE.

### Descripción detallada de las realizaciones preferidas

[1] En una realización, la presente invención proporciona un compuesto novedoso, en la que el compuesto se selecciona entre:



$R^{11}$  es  $-W-U-X-Y-Z-U^a-X^a-Y^a-Z^a$ ;

W es  $(CH_2)_m$ ;

Y está ausente;

$R^{10}$ , cada vez que está presente, se selecciona independientemente entre H,  $(CH_2)_rC(O)(CH_2)_sR^e$ ,  $(CH_2)_rC(O)OR^{a1}$ ,  $(CR^{a1}R^{a1})_rC(O)NR^{a1}$ ,  $(CH_2)_rS(O)_pR^{a3}$ ,  $(CH_2)_rSO_2NR^{a1}$ ; alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-1  $R^{c1}$ ; alqueno  $C_{2-4}$  sustituido con 0-1  $R^{c1}$ ; alquino  $C_{2-4}$  sustituido con 0-1  $R^{c1}$ ;  $(CH_2)_r$ -cicloalquilo  $C_{3-6}$  sustituido con 0-2  $R^{c1}$ ;  $(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-2  $R^{c1}$ ; y  $(CH_2)_r$ -heterociclo de 5-6 miembros constituido por átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por N, O y  $S(O)_p$ , y sustituido con 0-2  $R^{c1}$ ;

m, cada vez que está presente, se selecciona entre 0, 1 y 2;

## ES 2 333 412 T3

r, cada vez que está presente, se selecciona entre 0, 1 y 2;

s, cada vez que está presente, se selecciona entre 0, 1 y 2;

X está ausente o es metileno;

Z es:

fenilo sustituido con 0-1 R<sup>b</sup>;

U<sup>a</sup> está ausente o es O;

X<sup>a</sup> está ausente o se selecciona entre alquilenos C<sub>1-4</sub>, alquenilenos C<sub>2-4</sub> y alquinilenos C<sub>2-4</sub>;

Y<sup>a</sup> está ausente o es O;

Z<sup>a</sup> se selecciona entre:

fenilo sustituido con 0-3 R<sup>c</sup>;

naftilo sustituido con 0-3 R<sup>c</sup>; y

un heterociclo sustituido con 0-3 R<sup>c</sup> y seleccionado del grupo: piridilo, pirazolilo, quinolinilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, indolilo, 1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-ilo, 1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-1-benzotiopiran-4-ilo, 3,4-dihidro-2H-cromen-4-ilo, 2H-cromen-4-ilo y pirazolo[1,5-a]piridinilo;

R<sup>a</sup>, cada vez que está presente, se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>a1</sup>, cada vez que está presente, se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>a3</sup>, cada vez que está presente, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo y bencilo;

U está ausente o se selecciona entre O, NR<sup>a1</sup>, C(O), C(O)NR<sup>a1</sup>, NR<sup>a1</sup>C(O), S(O)<sub>p</sub>, S(O)<sub>p</sub>NR<sup>a1</sup> y NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>p</sub>;

R<sup>c1</sup>, cada vez que está presente, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub>, OR<sup>a</sup>, Cl, F, Br, I, =O, CF<sub>3</sub>, -CN, NO<sub>2</sub>, C(O)R<sup>a</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> y S(O)<sub>p</sub>R<sup>a</sup>;

p, cada vez que está presente, se selecciona entre 0, 1 y 2;

R<sup>b</sup>, cada vez que está presente, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-4</sub>, OR<sup>a</sup>, Cl, F, Br, NR<sup>a</sup>R<sup>a1</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a1</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a1</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a3</sup>, S(O)<sub>p</sub>R<sup>a3</sup>, y CF<sub>3</sub>;

R<sup>c</sup>, cada vez que está presente, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, OR<sup>a</sup>, Cl, F, Br, =O, NR<sup>a</sup>R<sup>a1</sup>, CF<sub>3</sub>, (CR<sup>a</sup>R<sup>a1</sup>)<sub>r</sub>C(O)R<sup>a1</sup>, (CR<sup>a</sup>R<sup>a1</sup>)<sub>r</sub>C(O)OR<sup>a1</sup>, (CR<sup>a</sup>R<sup>a1</sup>)<sub>r</sub>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a1</sup>, (CR<sup>a</sup>R<sup>a1</sup>)<sub>r</sub>NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a1</sup>, (CR<sup>a</sup>R<sup>a1</sup>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sup>a3</sup>, (CR<sup>a</sup>R<sup>a1</sup>)<sub>r</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a1</sup> y (CR<sup>a</sup>R<sup>a1</sup>)<sub>r</sub>NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a3</sup>;

como alternativa, cuando dos grupos R<sup>c</sup> están unidos a átomos de carbono adyacentes, junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5-6 miembros que consiste en: átomos de carbono y 0-1 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por N, O y S(O)<sub>p</sub>; y,

R<sup>c</sup>, cada vez que está presente, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, fenoxi, benzoxi, fenilo sustituido con 0-1 R<sup>c1</sup>, y un heterociclo de 5-6 miembros constituido por átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por N, O y S(O)<sub>p</sub>, y sustituido con 0-1 R<sup>c1</sup>.

[2] En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto novedoso seleccionado del grupo:

(cis,trans)-N-{4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil}-2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4,5]decano-6-carboxamida;

(cis,trans)-N-{4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil}-2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4,4]nonano-6-carboxamida;

(cis,trans)-2-(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4,4]non-6-il)-N-{4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil}acetamida;

(cis,trans)-N-(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4,4]non-6-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

(cis,trans)-N-(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4,4]non-6-il)-2-{4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil}acetamida;

(cis,trans)-N-(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4,4]non-6-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]bencenosulfonamida;

## ES 2 333 412 T3

(trans)-N-[(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4,5]dec-6-il)metil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]-benzamida;  
 (trans)-N-[(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4,5]dec-6-il)metil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]bencenosulfonamida;  
 5 (cis)-N-[(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4,5]dec-6-il)metil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;  
 (cis)-N-[(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4,5]dec-6-il)metil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]bencenosulfonamida;  
 10 6({4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil}sulfonil)-1,3-diazaespiro[4,4]nonano-2,4-diona;  
 6({4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil}sulfonil)-1,3-diazaespiro[4,5]decanano-2,4-diona;  
 2-(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4,5]dec-6-il)-N-{4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil}acetamida;  
 15 6-({4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil}sulfonil)metil]-1,3-diazaespiro[4,4]nonano-2,4-diona;  
 N-(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4,5]dec-6-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;  
 4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]-N-(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4,5]dec-6-il)benzamida;  
 20 (cis,trans)-N-(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4,5]dec-6-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]bencenosulfonamida;  
 (cis,trans)-N-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4,4]non-9-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;  
 25 (cis,trans)-N-(2,4-dioxo-8-oxa-1,3-diazaespiro[4,5]dec-6-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;  
 4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]-N-(2,4-dioxo-8-oxa-1,3-diazaespiro[4,5]dec-6-il)benzamida;  
 30 (cis,trans)-N-(2,4-dioxo-8-oxa-1,3-diazaespiro[4,5]dec-6-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzamida;  
 (trans)-N-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4,5]dec-10-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;  
 (cis,trans)-N-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4,5]dec-10-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzamida;  
 35 (trans)-N-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4,5]dec-10-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzamida  
 (cis,trans)-N-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4,5]dec-10-il)-4-[(2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-1-il)metil]benzamida;  
 40 (cis,trans)-N-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4,5]dec-10-il)-4-[(2-etilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-metil]benzamida;  
 (cis,trans)-4-(1,3-dihidrofuro[3,4-b]quinolin-9-ilmetil)-N-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4,5]dec-10-il)benzamida;  
 45 (cis,trans)-N-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4,5]dec-10-il)-4-[(2-etil-4-quinolinil)-metil]benzamida;  
 (cis,trans)-4-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-N-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4,5]dec-10-il)benzamida;  
 50 (cis,trans)-N-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4,5]dec-10-il)-4-[(2-(trifluorometil)-4-quinolinil)metil]benzamida;  
 (cis,trans)-N-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4,5]dec-10-il)-4-[(2-metil-1H-indol-3-il)metil]benzamida;  
 55 (cis,trans)-N-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4,5]dec-10-il)-4-[(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)metil]benzamida;  
 (cis,trans)-N-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4,5]dec-10-il)-4-[(2-isopropil-1H-benzoimidazol-1-il)metil]benzamida;  
 60 (cis,trans)-N-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4,5]dec-10-il)-4-[(2-metil-1-oxido-4-quinolinil)metoxil]benzamida;  
 (cis,trans)-N-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4,5]dec-10-il)-4-[(2,3,5-trimetil-4-piridinil)metil]benzamida;  
 65 (cis,trans)-N-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4,5]dec-10-il)-4-[(2-(metiltio)-1H-benzoimidazol-1-il)metil]benzamida;

## ES 2 333 412 T3

(cis,trans)-N-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4,5]dec-10-il)-4-[(2-metil-1H-indol-1-il)-metil]benzamida;

(cis,trans)-4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]-N-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4,5]dec-10-il)benzamida;

(cis,trans)-N-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4,5]dec-10-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]bencenosulfonamida;

9-[2-({4-[2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil}amino)-2-oxoetil]-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4,4]nonano-7-carboxilato de (cis,trans)-terc-butilo;

(cis,trans)-2-(2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4,4]non-9-il)-N-{4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil}acetamida;

9-({4-[2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoil}amino)-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4,4]nonano-7-carboxilato de (cis,trans)-terc-butilo;

(cis,trans)-N-(2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4,4]non-9-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

(cis,trans)-N-[7-acetil-(2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4,4]non-9-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

(cis,trans)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]-N-[7-(metilsulfonil)-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4,4]non-9-il]-benzamida;

4-([9-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoil}amino)-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4,4]non-7-il]carbonil}-1-piperidinacarboxilato de (cis,trans)-terc-butilo;

(cis,trans)-N-[2,4-dioxo-7-(4-piperidinilcarbonil)-1,3,7-triazaespiro[4,4]non-9-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

(cis,trans)-N-[7-isonicotinoil-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4,4]non-9-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

(cis,trans)-N-[2,4-dioxo-7-(fenoxiacetil)-1,3,7-triazaespiro[4,4]non-9-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

((cis,trans)-N-[7-(3-metilbutanoil)-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4,4]non-9-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

(cis,trans)-N-[2,4-dioxo-7-(3-piridinilcarbonil)-1,3,7-triazaespiro[4,4]non-9-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

(cis,trans)-N-[7-isobutiril-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4,4]non-9-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

(cis,trans)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]-N-[7-(4-morfolinilacetil)-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4,4]non-9-il]benzamida;

(cis,trans)-N-[2,4-dioxo-7-(3-piridinilmetil)-1,3,7-triazaespiro[4,4]non-9-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

(cis,trans)-N-[2,4-dioxo-7-(4-piridinilmetil)-1,3,7-triazaespiro[4,4]non-9-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

(cis,trans)-N-[(7-isopropil-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4,4]non-9-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

(cis,trans)-N-[(7-isobutil-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4,4]non-9-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

9-({4-[2-metil-4-quinolinil)metil]benzoil}amino)-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4,4]nonano-7-carboxilato de (cis,trans)-terc-butilo;

(cis,trans)-N-(2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4,4]non-9-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzamida;

4-([9-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzoil}amino)-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4,4]non-7-il]carbonil}-1-piperidinacarboxilato de (cis,trans)-terc-butilo;

(cis,trans)-N-[2,4-dioxo-7-(4-piperidinilcarbonil)-1,3,7-triazaespiro[4,4]non-9-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzamida;

## ES 2 333 412 T3

- (cis,trans)-N-[7-isonicotinoil-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4,4]non-9-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzamida;
- (cis,trans)-N-[2,4-dioxo-7-(fenoxiacetil)-1,3,7-triazaespiro[4,4]non-9-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzamida;
- ((cis,trans)-N-[7-(3-metilbutanoil)-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4,4]non-9-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzamida;
- (cis,trans)-N-[2,4-dioxo-7-(3-piridinilcarbonil)-1,3,7-triazaespiro[4,4]non-9-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzamida;
- ((cis,trans)-N-[7-isobutiril-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4,4]non-9-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzamida;
- (cis,trans)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]-N-[7-(4-morfolinilacetil)-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4,4]non-9-il]benzamida;
- (cis,trans)-N-[2,4-dioxo-7-(3-piridinilmetil)-1,3,7-triazaespiro[4,4]non-9-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzamida;
- (cis,trans)-N-[2,4-dioxo-7-(4-piridinilmetil)-1,3,7-triazaespiro[4,4]non-9-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzamida;
- (cis,trans)-N-[(7-isopropil-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4,4]non-9-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzamida;
- (cis,trans)-N-[(7-isobutil-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4,4]non-9-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzamida;
- 9-({4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]benzoil}amino)-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4,4]nonano-7-carboxilato de (cis,trans)-terc-butilo;
- (cis,trans)-4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]-N-(2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4,4]non-9-il]benzamida;
- 4-{[9-({4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]benzoil}amino)-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4,4]non-7-il]carbonil}-1-piperidinacarboxilato de (cis,trans)-terc-butilo;
- (cis,trans)-4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]-N-[2,4-dioxo-7-(4-piperidinilcarbonil)-1,3,7-triazaespiro[4,4]non-9-il]benzamida;
- (cis,trans)-4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]-N-[7-isonicotinoil-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4,4]non-9-il]benzamida;
- (cis,trans)-4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]-N-[2,4-dioxo-7-(fenoxiacetil)-1,3,7-triazaespiro[4,4]non-9-il]benzamida;
- (cis,trans)-4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]-N-[7-(3-metilbutanoil)-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4,4]non-9-il]benzamida;
- (cis,trans)-4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]-N-[2,4-dioxo-7-(3-piridinilcarbonil)-1,3,7-triazaespiro[4,4]non-9-il]benzamida;
- (cis,trans)-4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]-N-[7-isobutiril-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4,4]non-9-il]benzamida;
- ((cis,trans)-4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]-N-[7-(4-morfolinilacetil)-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4,4]non-9-il]benzamida;
- (cis,trans)-4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]-N-[2,4-dioxo-7-(3-piridinilmetil)-1,3,7-triazaespiro[4,4]non-9-il]benzamida;
- (cis,trans)-4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]-N-[2,4-dioxo-7-(4-piridinilmetil)-1,3,7-triazaespiro[4,4]non-9-il]benzamida;
- (cis,trans)-4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]-N-(7-isopropil-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4,4]non-9-il)benzamida;
- (cis,trans)-4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]-N-(7-isobutil-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4,4]non-9-il)benzamida;

## ES 2 333 412 T3

9-({4-[(2-isopropil-1H-benzimidazol-1-il)]metil]benzoil}amino)-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4,4]nonano-7-carboxilato de (cis,trans)-terc-butilo;

5 (cis,trans)-N-[2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4,4]non-9-il]-4-[(2-isopropil-1H-benzimidazol-1-il)]metil]benzamida;

(cis,trans)-terc-butyl-9-[(4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil)sulfonil]amino]-[2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4,4]nonano-7-il]-carboxilato;

10 (cis,trans)-N-[2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4,4]non-9-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]bencenosulfonamida;

9-[(4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoil)amino]metil]-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4,4]nonano-7-carboxilato de (cis,trans)-terc-butilo;

15 (cis,trans)-N-{(2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4,4]non-9-il)metil}-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

9-[(4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzoil}amino)metil]-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4,4]nonano-7-carboxilato de (cis,trans)-terc-butilo;

20 9-[(4-[(2-isopropil-1H-benzimidazol-1-il)]metil]benzoil)amino]metil]-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4,4]nonano-7-carboxilato de (cis,trans)-terc-butilo;

6-({4-[2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoil}amino)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de (cis,trans)-terc-butilo;

25 (cis,trans)-N-(2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4,5]dec-6-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

(cis,trans)-N-[8-acetil-(2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4,5]dec-6-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida; y

30 10-[2-((4-[2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil)amino)-2-oxoetil]-2,4-dioxo-1,3,7-triaza-espiro[4,5]decano-7-carboxilato de (cis,trans)-terc-butilo;

o su forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35 [3] En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto novedoso seleccionado del grupo:

2-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-N-{4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil}acetamida;

40 2-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-N-{4-[(2-isopropil-1H-benzimidazol-1-il)]metil]fenil}acetamida;

2-(4-metil-2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-N-{4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil}acetamida;

45 2-(4-metil-2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-N-(4-fenoxibencil)acetamida;

2-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-N-(4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil}propanamida;

3-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-N-{4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil}propanamida;

50 5-metil-5-[(4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil)sulfonil]metil]-2,4-imidazolidinadiona;

N-[(4-metil-2,5-dioxo-4-imidazolidinil)metil]-4-fenoxibenzamida;

55 N-[(4-metil-2,5-dioxo-4-imidazolidinil)metil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

N-[(4-metil-2,5-dioxo-4-imidazolidinil)metil]-2-{4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil}acetamida

N-[(4-metil-2,5-dioxo-4-imidazolidinil)metil]-4-{[2-(metiltio)-1H-benzimidazol-1-il]metil}benzamida;

60 N-[(4-metil-2,5-dioxo-4-imidazolidinil)metil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]bencenosulfonamida;

N-[1-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)ciclopentil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

(cis,trans)-N-[1-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)etil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

65 (cis,trans)-N-[1-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-2-(4-morfolinil)etil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

(cis,trans)-N-[1-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-2-metilpropil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

## ES 2 333 412 T3

- (cis,trans)-N-[1-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-3-metilbutil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;
- (cis,trans)-N-[ciclopentil(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)metil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;
- 5 (cis,trans)-N-[1-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-2-feniletil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;
- (cis,trans)-N-[(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;
- 10 (cis,trans)-terc-butil-4-[(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-({4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoil}amino)metil]-1-piperidinacarboxilato;
- (cis,trans)-N-[(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-(4-piperidinil)metil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;
- 15 (cis,trans)-N-{(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-[1-(3-piridinilmetil)-4-piperidinil]metil}-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;
- (cis,trans)-N-{(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-[1-(4-piridinilmetil)-4-piperidinil]metil}-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;
- 20 (cis,trans)-N-[(1-acetil-4-piperidinil)-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)metil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;
- (cis,trans)-N-{(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-[1-(2-propinil)-4-piperidinil]metil}-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;
- 25 (cis,trans)-N-[[1-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-4-piperidinil](2,5-dioxo-4-imidazolidinil)metil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;
- (cis,trans)-N-{(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-[1-(metilsulfonyl)-4-piperidinil]metil}-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;
- 30 (cis,trans)-N-[(1-acetil-4-piperidinil)-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)metil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzamida;
- 35 (cis,trans)-N-[(1-acetil-4-piperidinil)-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)metil]-4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]benzamida;
- (cis,trans)-N-[(1-acetil-4-piperidinil)-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)metil]-4-(1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-1-benzotiofiran-4-il)benzamida;
- 40 (cis,trans)-N-[(1-acetil-4-piperidinil)-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)metil]-4-(2-metil-4-quinolinil)benzamida;
- (cis,trans)-N-[(1-acetil-4-piperidinil)-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)metil]-4-(1-naftilmetoxi)benzamida;
- 45 (cis,trans)-N-[(1-acetil-4-piperidinil)-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)metil]-4-[(5-quinoliniloxi)metil]benzamida;
- (cis,trans)-N-[(1-acetil-4-piperidinil)-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)metil]-4-[(5-isoquinoliniloxi)metil]benzamida;
- 50 (cis,trans)-N-[(1-acetil-4-piperidinil)-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)metil]-4-[(2-metil-8-quinolinil)oxi]metilbenzamida;
- (cis,trans)-N-[(1-acetil-4-piperidinil)-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)metil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzenesulfonamida;
- 55 (cis,trans)-N-[1-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;
- 3-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-3-({4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoil}amino)propanoato de (cis,trans)-terc-butilo;
- 60 ácido (cis,trans)-3-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-3-({4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoil}amino)propanoico;
- {(cis,trans)-N-[1-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-3-(4-morfolinil)-3-oxopropil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida};
- 65 (cis,trans)-N-[1-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-3-(metilamino)-3-oxopropil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

## ES 2 333 412 T3

(cis,trans)-N-[3-(terc-butilamino)-1-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-3-oxopropil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

(cis,trans)-N-{1-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-3-oxo-3-(1-piperazinil)propil}-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

(cis,trans)-N-[1-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-3-(4-metil-1-piperazinil)-3-oxopropil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

(cis,trans)-N-[1-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-3-(4-morfolinil)-3-oxopropil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzamida;

(cis,trans)-4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]-N-[1-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-3-(4-morfolinil)-3-oxopropil]benzamida;

N-[3-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)tetrahidro-2H-piran-4-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

N-[2-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)ciclopentil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida; y

N-(2-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)ciclopentil)-4-[[2-(trifluorometil)-1H-benzoimidazol-1-il]metil]benzamida;

o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona una nueva composición farmacéutica que comprende: un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar o prevenir un trastorno inflamatorio.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar una afección o enfermedad mediada por MMP, TACE, agreganasa o una combinación de las mismos en un mamífero.

En otra realización, la presente invención proporciona un nuevo método que comprende: administrar un compuesto en la presente invención o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad eficaz para tratar una afección o enfermedad mediada por MMP, TACE, agreganasa o una combinación de las mismas.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar una enfermedad o afección, donde la enfermedad o afección se selecciona de infección aguda, respuesta de fase aguda, degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad hepática alcohólica, alergia, asma alérgico, anorexia, aneurisma, aneurisma aórtico, asma, aterosclerosis, dermatitis atópica, enfermedad autoinmune, hepatitis autoinmune, enfermedad de Bechet, caquexia, enfermedad por deposición de pirofosfato de calcio de hidrato, efectos cardiovasculares, síndrome de fatiga crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, coagulación, insuficiencia cardíaca congestiva, ulceración corneal, enfermedad de Crohn, artropatía enteropática, síndrome de Felty, fiebre, síndrome de fibromialgia, enfermedad fibrótica, gingivitis, síndrome de retirada de glucocorticoides, gota, enfermedad de injerto frente a huésped, hemorragia, infección por VIH, lesión alveolar hiperóxica, artritis infecciosa, inflamación, hidrartrosis intermitente, enfermedad de Lyme, meningitis, esclerosis múltiple, miastenia gravis, infección micobacteriana, glaucoma neovascular, osteoartritis, enfermedad inflamatoria pélvica, periodontitis, polimiositis/dermatomiositis, lesión por reperusión post-isquémica, astenia post-radiación, psoriasis, artritis psoriásica, enfisema pulmonar, pioderma gangrenoso, policondritis recidivante, síndrome de Reiter, fiebre reumática, artritis reumatoide, sarcoidosis, esclerodermia, síndrome septicémico, enfermedad de Still, choque, síndrome de Sjogren, enfermedades inflamatorias de la piel, desarrollo de tumores sólidos e invasión tumoral por metástasis secundarias, espondilitis, apoplejía, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, uveítis, vasculitis y granulomatosis de Wegener.

En otra realización, la presente invención proporciona nuevos compuestos de la presente invención para uso en terapia.

En otra realización, la presente invención proporciona el uso de nuevos compuestos de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección o enfermedad mediada por MMP, TACE, agreganasa, o una combinación de las mismas.

En otra realización, la presente invención proporciona uno de los compuestos de la presente invención, para uso en combinación con uno o más agentes inflamatorios adicionales seleccionados de inhibidores selectivos de COX-2, antagonistas de interleucina-1, inhibidores de la dihidroorotato sintasa, inhibidores de quinasa p38 MAP, inhibidores de TNF- $\alpha$ , agentes secuestrantes de TNF- $\alpha$  y metotrexato, para tratar trastornos inflamatorios.

Esta invención también incluye todas las combinaciones de aspectos preferidos de la invención señalados en este documento. Se entiende que cualquiera de y todas las realizaciones de la presente invención pueden tomarse en conjunto con cualquier otra realización para describir realizaciones adicionales aún más preferidas de la presente invención. También se entiende que cada uno y todos los elementos de cualquier realización tiene por objeto ser una realización específica separada. Además, se supone que cualquier elemento de una realización se combinará con cualquiera de y todos los demás elementos de cualquiera de las realizaciones para describir realizaciones adicionales.

## Definiciones

Los compuestos descritos en este documento pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo asimétricamente sustituido pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Se conoce bien en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas, tal como por resolución de formas racémicas o mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. También pueden estar presentes isómeros geométricos de dobles enlaces tales como olefinas y dobles enlaces C = N en los compuestos descritos en este documento y todos dichos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Se describen isómeros geométricos cis y trans en los compuestos de la presente invención y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Se desean todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura a menos que la forma estereoquímica específica o isomérica se indique específicamente. Todos los procedimientos usados para preparar los compuestos de la presente invención y los intermedios preparados en los mismos se consideran parte de la presente invención.

Preferiblemente, el peso molecular de los compuestos de la presente invención es menor de aproximadamente 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850 ó 900 gramos por mol. Más preferiblemente, el peso molecular es menor de aproximadamente 850 gramos por mol. Aún más preferiblemente, el peso molecular es menor de aproximadamente 750 gramos por mol. Aún más preferiblemente, el peso molecular es menor de aproximadamente 700 gramos por mol.

El término “sustituido”, como se usa en el presente documento, significa que uno cualquiera o más hidrógenos en el átomo designado se sustituye con una selección del grupo indicado, con tal de que no se supere la valencia normal del átomo designado y que la sustitución de cómo resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, = O), entonces se sustituyen 2 hidrógenos en el átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en restos aromáticos. Cuando se dice que un sistema de anillo (por ejemplo, carbocíclico o heterocíclico) está sustituido con un grupo carbonilo o un doble enlace, se pretende que el grupo carbonilo o doble enlace sean parte (es decir, estén dentro) del anillo.

La presente invención pretende incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen esos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferente número másico. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio. Los isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.

Las expresiones “seleccionar independientemente de”, “independientemente, cada vez que está presente” o lenguaje similar, significan que el grupo de sustitución R marcado puede aparecer más de una vez y que cada aparición puede ser un átomo o una molécula diferente que se encuentre en la definición de ese grupo de sustitución R marcado. Por lo tanto, si el grupo de sustitución R<sup>a</sup> marcado aparece cuatro veces en una permutación dada de Fórmula I, entonces cada uno de esos grupos de sustitución R<sup>a</sup> marcado puede ser un grupo diferente que se incluya en la definición de R<sup>a</sup>. Además, se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables solamente si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Cuando se demuestra que un enlace con un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede enlazarse con cualquier átomo en el anillo. Cuando un sustituyente se enumera sin indicar el átomo por el que está unido dicho sustituyente al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede enlazarse mediante cualquier átomo en dicho sustituyente. Se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables solamente si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Un especialista en la técnica entiende que en la Fórmula I, una vez que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos se combina para formar un anillo, R<sup>3</sup> no está disponible para formar un anillo con R<sup>4</sup>. De manera similar, una vez que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos se combinan para formar un anillo, R<sup>4</sup> no está disponible para formar un anillo con R<sup>5</sup>.

En casos en los que existan aminas en los compuestos de esta invención, éstas pueden convertirse en N-óxidos de amina por tratamiento con MCPBA y/o peróxidos de hidrógeno para proporcionar otros compuestos de esta invención. Por lo tanto, se considera que todas las aminas mostradas cubren tanto la amina mostrada como su derivado N-óxido (N→O).

Como se usa en el presente documento, “alquilo” o “alquilenos” pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos, saturados, de cadena lineal y ramificada, que tienen el número especificado de átomos de carbono. Alquilo (o alquilenos) C<sub>1-10</sub> pretende incluir grupos alquilo C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub> y C<sub>10</sub>. Los ejemplos de alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo y s-pentilo. “Haloalquilo”

pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos, saturados, de cadena lineal y ramificada, que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más halógenos (por ejemplo  $-C_vF_w$  donde  $v =$  de 1 a 3 y  $w =$  de 1 a  $(2v+1)$ ). Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo y pentacloroetilo. “Alcoxi” representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente oxígeno. Alcoxi  $C_{1-10}$  pretende incluir grupos alcoxi  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$ ,  $C_6$ ,  $C_7$ ,  $C_8$ ,  $C_9$  y  $C_{10}$ . Los ejemplos de alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, s-butoxi, t-butoxi, n-pentoxi y s-pentoxi. “Cicloalquilo” pretende incluir grupos de anillo saturado, tales como ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo. Cicloalquilo  $C_{3-7}$  pretende incluir grupos cicloalquilo  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$ ,  $C_6$  y  $C_7$ . “Alquenilo” o “alquenileno” pretende incluir cadenas d hidrocarburo de configuración lineal o ramificada y uno o más enlaces insaturados carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena, tales como etenilo y propenilo. Alquenilo (o alquenileno)  $C_{2-10}$ , pretende incluir grupos alquenilo  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$ ,  $C_6$ ,  $C_7$ ,  $C_8$ ,  $C_9$  y  $C_{10}$ . “Alquinilo” o “alquinileno” pretende incluir cadenas de hidrocarburo de configuración lineal o ramificada y uno o más triples enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena, tales como etinilo y propinilo. alquinilo (o alquinileno)  $C_{2-10}$  pretende incluir grupos alquinilo  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$ ,  $C_6$ ,  $C_7$ ,  $C_8$ ,  $C_9$  y  $C_{10}$ .

“Halo” o “halógeno”, como se usa en el presente documento, se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo; y “contraión” se usa para representar una especie pequeña cargada negativamente tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato y sulfato.

Como se usa en el presente documento, “carbociclo” o “resto carbocíclico” pretende indicar cualquier grupo monocíclico o bicíclico estable de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, o bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 ó 13 miembros, pudiendo estar cualquiera de ellos saturado o parcialmente insaturado o ser aromático. Los ejemplos de dichos carbociclos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclooctilo, [3,3,0]bicyclooctano, [4,3,0]bicyclononano, [4,4,0]bicyclodecano, [2,2,2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo y tetrahidronaftilo.

Como se usa en el presente documento, el término “heterociclo” o “grupo heterocíclico” pretende indicar un anillo monocíclico o bicíclico estable de 5, 6 ó 7 miembros o heterocíclico bicíclico de 7, 8, 9 ó 10 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado (aromático), y que consta de átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por N, O y S e incluyendo cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está condensado con un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados. El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR donde R es H u otro sustituyente, si se define). El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en este documento pueden estar sustituidos sobre carbono o sobre un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Un nitrógeno en el heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo supere 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor que 1. Como se usa en este documento, el término “grupo heterocíclico aromático” o “heteroarilo” pretende indicar un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5, 6 ó 7 miembros o heterocíclico bicíclico de 7, 8, 9 ó 10 miembros que consta de átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por N, O y S. Debe apreciarse que el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es mayor que 1.

Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, acridinilo, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolilo, carbazolilo, 4*H*-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3*H*-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, metilendioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tienilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, xantenilo, 1,1-dioxido-2,3-dihidro-4*H*-1,4-benzotiazin-4-ilo, 1,1-dioxido-3,4-dihidro-2*H*-1-benzotiopiran-4-ilo, 3,4-dihidro-2*H*-cromen-4-ilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, imidazo[1,5-*a*]piridinilo y pirazolo[1,5-*a*]piridinilo. También se incluyen compuestos de anillo condensado y espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

La expresión “farmacéuticamente aceptable” se emplea en este documento para referirse a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del juicio médico, son adecuados para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin producir una toxicidad, irritación o respuesta alérgica excesivas u otro problema o complicación, en proporción a una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en el presente documento, “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto de partida se modifica fabricando sales de ácidos o sales del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de restos básicos tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de restos ácidos tales como ácidos carboxílicos.

5 Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto de partida formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y la sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico e isetiónico.

15 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto de partida que contiene un resto básico o ácido por procedimientos químicos convencionales. En general, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. En *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418 se encuentran listas de sales adecuadas, y su descripción se incorpora en el presente documento como referencia.

20 Como se sabe que los profármacos potencian numerosas cualidades deseables de sustancias farmacéuticas (por ejemplo, solubilidad, biodisponibilidad, fabricación, etc.), los compuestos de la presente invención pueden dosificarse en forma de profármacos. Por lo tanto, la presente invención pretende incluir los profármacos de los compuestos reivindicados en la presente invención, procedimientos de dosificación de los mismos y composiciones que los contienen. Los “profármacos” pretenden incluir cualquier vehículo unido covalentemente que libera un fármaco de partida activo de la presente invención *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de la presente invención se preparan modificando grupos funcionales presentes en el compuesto de tal forma que las modificaciones se escindan, por manipulación rutinaria o *in vivo*, para dar el compuesto parental. Los profármacos incluyen compuestos de la presente invención en los que un grupo hidroxilo, amino o sulfhidrilo se une a cualquier grupo que, cuando el profármaco de la presente invención se administra a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o sulfhidrilo libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitación, derivados acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales alcohol y amina en los compuestos de la presente invención.

35 “Compuesto estable” y “estructura estable” pretenden indicar un compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento en un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y a la formulación en un agente terapéutico eficaz.

40 “Sustituido” pretende indicar que uno o más hidrógenos en el átomo indicado en la expresión que usa “sustituido” se reemplazan por una selección del grupo o grupos indicados, con la condición de que no se supere la valencia normal del átomo indicado, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es un grupo ceto (es decir, =O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo.

45 Como se usa en el presente documento, “para tratar” o “tratamiento” incluye el tratamiento de una patología en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluye: (a) prevenir que aparezca la patología en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto a la patología pero aún no se ha diagnosticado que la tenga; (b) inhibir la patología, es decir, detener su desarrollo; y/o (c) aliviar la patología, es decir, provocar la regresión de la patología.

50 “Cantidad terapéuticamente eficaz” pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención o una cantidad de la combinación de compuestos reivindicados eficaz para inhibir una metaloproteinasa deseada en un paciente. La combinación de compuestos es preferiblemente una combinación sinérgica. La sinergia, como se describe, por ejemplo, por Chou y Talalay, *Adv. Enzyme Regul.* 1984, 22, 27-55, se produce cuando el efecto (en este caso, inhibición de la diana deseada) de los compuestos cuando se administran en combinación es mayor que el efecto aditivo de los compuestos cuando se administran solos como un agente individual. En general, un efecto sinérgico se demuestra más claramente a concentraciones subóptimas de los compuestos. La sinergia puede estar en términos de menor citotoxicidad, mayor efecto antiinflamatorio o algún otro efecto beneficioso de la combinación en comparación con los componentes individuales.

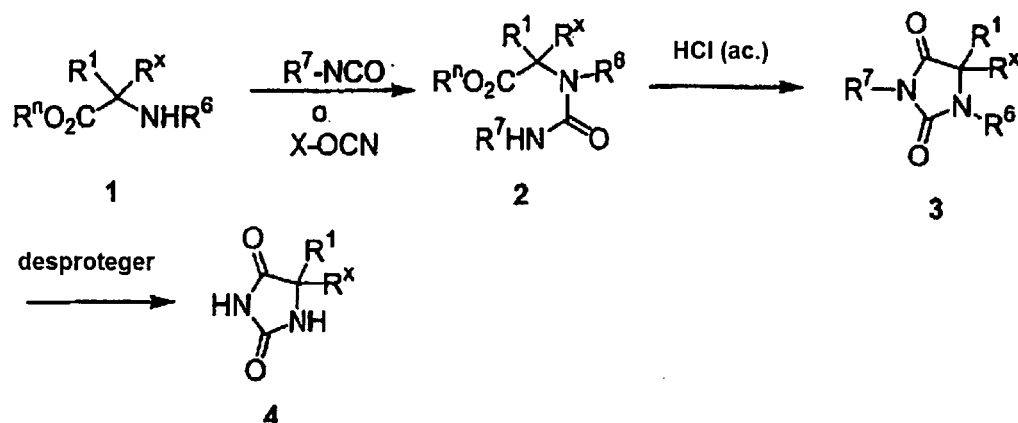
## 60 Síntesis

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por varias rutas bien conocidas por un especialista en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los procedimientos que se describen más adelante, junto con procedimientos sintéticos conocidos en la técnica de la química sintética orgánica, o variaciones de los mismos, como se apreciará por los especialistas en la técnica. Los procedimientos preferidos incluyen, pero sin limitación, los que se describen más adelante. Todas las referencias citadas en este documento se incorporan en este documento en su totalidad como referencia.

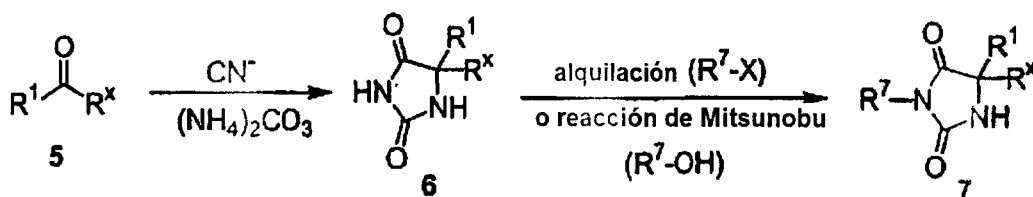
Los compuestos novedosos de la presente invención pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en esta sección. Las reacciones se realizan en disolventes apropiados para los reactivos y materiales empleados y son adecuados para que se realicen las transformaciones. Además, en la descripción de los procedimientos sintéticos que se describen a continuación, debe entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, atmósfera de reacción, temperatura de reacción, duración de los procedimientos experimentales y de trabajo, se eligen para que sean condiciones convencionales para esa reacción, que deben reconocerse fácilmente por un especialista en la técnica. Se entiende por un especialista en la técnica de la síntesis orgánica que la funcionalidad presente en varias porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestas. Dichas restricciones para los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán muy evidentes para un especialista en la técnica y después debe usarse un procedimiento alternativo.

Los heterociclos de hidantoína de Fórmula I en la presente invención pueden sintetizarse usando una diversidad de procedimientos bibliográficos, tanto en solución como en un soporte sólido (véase, por ejemplo, Matthews, J. y Rivero, R. A. J. Org. Chem. 1997, 62, 6090-6092). En el Esquema 1 se muestran varias síntesis de estos heterociclos.

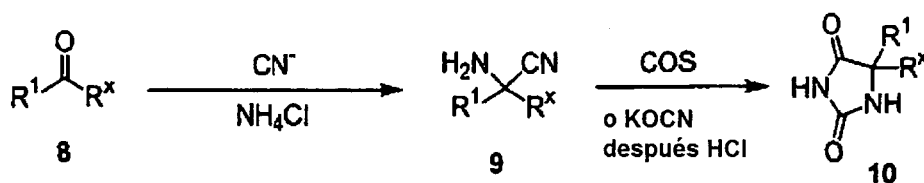
Esquema 1

*Rutas Sintéticas de Heterociclos*(1) hidantoínas de  $\alpha$ -amino ácidos y ésteres

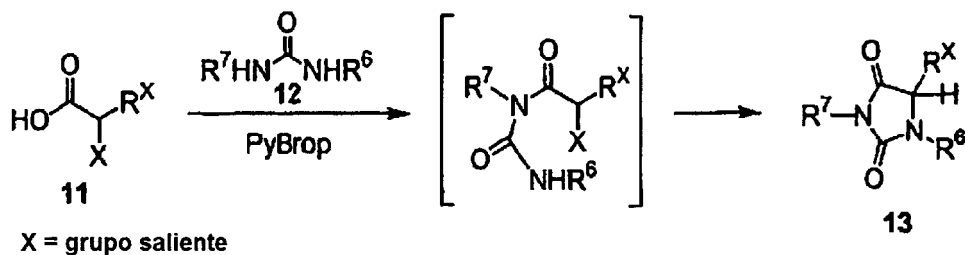
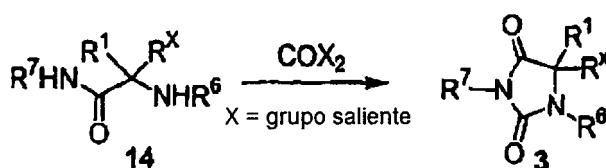
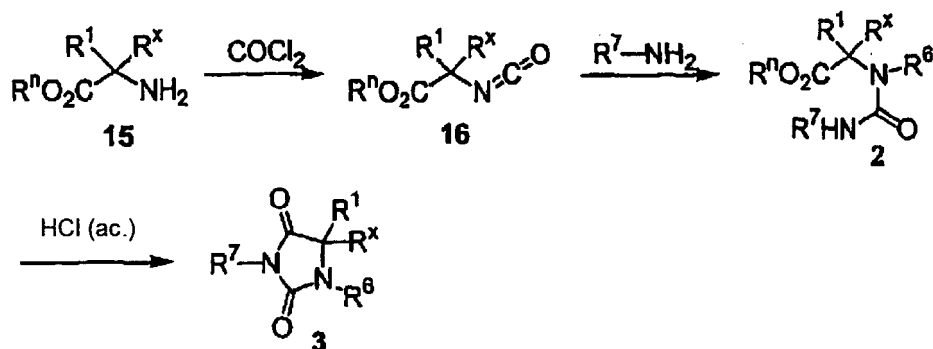
(2) hidantoínas de cetonas y aldehídos (la reacción de Bucherer-Bergs)



(3) hidantoínas de amino nitritos (la reacción de Strecker)



## (4) hidantoínas de ácidos carboxílicos

(5) hidantoínas y tiohidantoínas de  $\alpha$ -amino amidas(6) hidantoínas y tiohidantoínas de  $\alpha$ -amino ésteres

La Ruta (1) del Esquema 1 implica hacer reaccionar un  $\alpha$ -amino ácido (o su éster) 1 que posee una sustitución variable con un isocianato para formar una urea sustituida intermedia o con una sal de ácido cianico (X-OCN; donde X es un grupo catiónico, por ejemplo Na<sup>+</sup>, Me<sub>4</sub>N<sup>+</sup>, etc.) para formar una urea sin sustituir intermedia 2. El tratamiento con ácidos da como resultado la ciclación para formar la estructura núcleo de hidantoína totalmente funcionalizada 3 que puede desprotegerse opcionalmente si R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son grupos protectores (por ejemplo, bencilo, trimetilsililo, etc.; véase Greene y Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis" 3ª Ed. 1999) para dar el compuesto 4.

La Ruta (2) del Esquema 1 es la reacción de Bucherer-Bergs clásica usada para formar hidantoínas de cetonas o aldehídos 5 en presencia de ión cianuro y carbonato de amonio (véase Bucherer y Steiner J. Prakt. Chem. 1934, 140, 291). La hidantoína 6 resultante puede funcionalizarse opcionalmente en la posición 3 usando una reacción de alquilación convencional o de Mitsunobu conocida por un especialista en la técnica para dar 7.

La Ruta (3) del Esquema 1 es otra ruta para hidantoínas que se beneficia de la reacción de Strecker (véase Sacripante, G. y Edward, J. T. Can J. Chem. 1982, 60, 1982-1988). El tratamiento de la cetona 8 con ión cianuro y cloruro de amonio da un amino nitrilo intermedio 9 que puede reaccionar adicionalmente con sulfuro de carbonilo para dar el producto de subestructura 10. Como alternativa, el intermedio 9 puede hidrolizarse en ácido acuoso para formar  $\alpha$ -aminoácidos que pueden servir como materiales de partida para la Ruta (1). A este respecto, pueden sintetizarse una diversidad de hidantoínas siguiendo procedimientos bibliográficos usados para preparar  $\alpha$ -aminoácidos.

La Ruta (4) del Esquema 1 muestra un procedimiento para preparar hidantoínas por acoplamiento de ureas sustituidas con un ácido carboxílico que contiene un grupo saliente en la posición 11 (por ejemplo,  $\alpha$ -cloro carboxilato). El acoplamiento del ácido 11 y una urea 12 puede realizarse usando un reactivo de acoplamiento de péptidos (por ejemplo, PyBrop) o convirtiendo el ácido carboxílico en un cloruro de ácido y haciéndolo reaccionar con la urea. Después, el intermedio de urea experimenta una reacción intramolecular SN2 para producir el producto final 13.

La Ruta (5) del Esquema 1 ilustra la síntesis de hidantoína a partir de  $\alpha$ -amino amidas 14, que se preparan usando reacciones de formación de enlaces amida bien establecidas conocidas por un especialista en la técnica. El tratamiento de 14 con fosgeno (y equivalentes tales como carbonil diimidazol) produce directamente la hidantoína sustituida final 3.

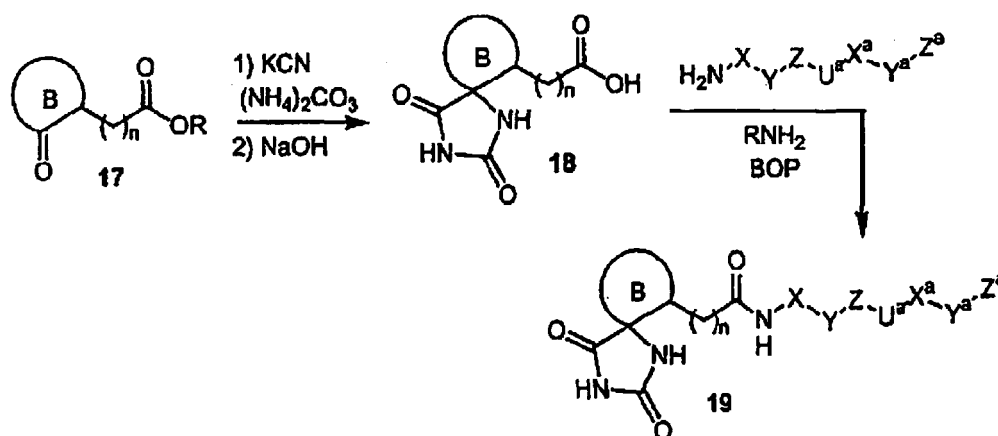
La Ruta (6) del Esquema 1 representa un procedimiento usado por Nowick y col. (J. Org. Chem. 1996,61,3929-3934) para sintetizar hidantoínas de ésteres de aminoácidos. El tratamiento de un éster de aminoácido 15 con fosgeno proporciona un isocianato intermedio de estructura 16. Después, este intermedio se hace reaccionar con aminos sustituidas de diversas formas para dar una urea de estructura 2 que se cicla en condiciones ácidas como se ha descrito anteriormente para dar el producto heterociclo 3.

Los compuestos que poseen los sistemas de anillos espirocíclicos en la fórmula I pueden sintetizarse siguiendo las rutas representativas que se describen más adelante.

El Esquema 2 muestra que una cetona carbocíclica o heterocíclica sustituida con éster puede experimentar la reacción de Bucherer-Bergs (Esquema 1, ruta 2) seguido de saponificación para dar el compuesto 18. Este intermedio puede acoplarse usando un reactivo de acoplamiento de péptidos para formar la hidantoína espirocíclica 19.

Esquema 2

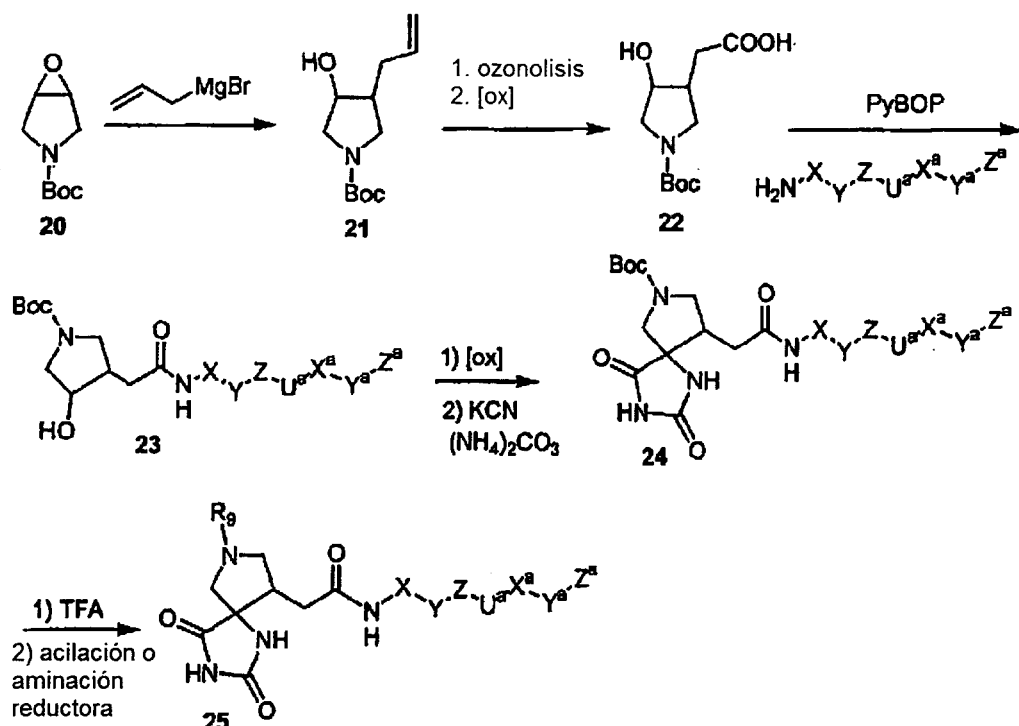
*Síntesis de hidantoína espirocíclica sustituida con amida*



Una serie de compuestos de fórmula (I) en la que el anillo B es una pirrolidina se preparan siguiendo la ruta mostrada en el Esquema 3. El epóxido 20 obtenido a partir de Boc-3-pirrolidina disponible en el mercado puede abrirse con bromuro de vinilmagnesio para formar el alcohol 21. El alqueno se transpone para dar un ácido carboxílico usando ozonólisis seguido de oxidación para dar el ácido y después se acopla con un conjunto diverso de aminos usando un reactivo tal como PyBOP para dar el compuesto 23. La oxidación con peryodinato de Dess-Martin del alcohol seguido de la reacción de Bucherer-Bergs (Esquema 1, ruta 2) da el producto de hidantoína 24. La pirrolidina protegida con Boc puede desenmascarse con TFA y diversificarse adicionalmente usando condiciones de aminación reductora o acilación para dar los análogos finales 25.

## Esquema 3

## Síntesis de pirrolidina espirocíclica

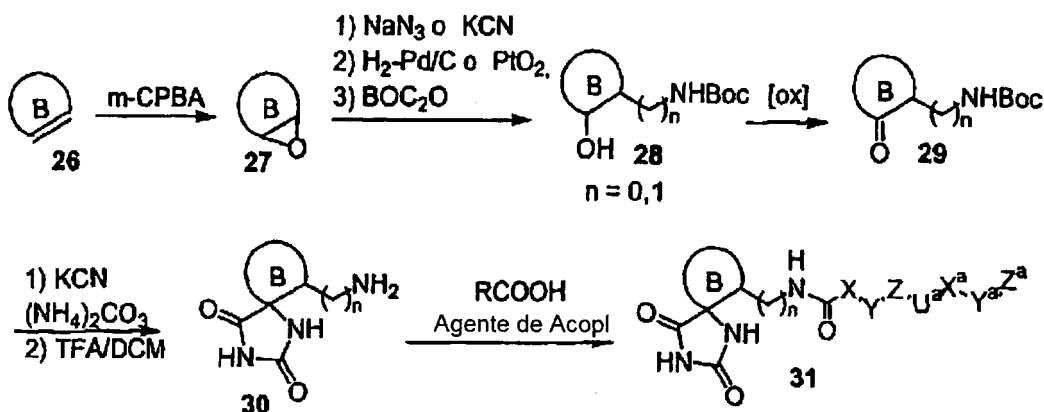


35 La síntesis de hidantoínas espirocíclicas en las que la funcionalidad de la cadena lateral contiene una amida invertida con respecto a la que se encuentra en los Esquemas 2 y 3 se ilustra en el Esquema 4. Estos compuestos pueden sintetizarse partiendo de un alqueno cíclico que se epoxida usando mCPBA. El epóxido 27 puede abrirse nucleófilamente usando azida o cianuro seguido de reducción para dar el sistema de anillo sustituido con amino o aminometilo. La protección con Boc de la amina primaria seguido de oxidación del alcohol, reacción de Bucherer-Bergs y desprotección de Boc dan el intermedio 30 que se acopla usando reactivos de acoplamiento de péptidos para dar los productos 31.

40

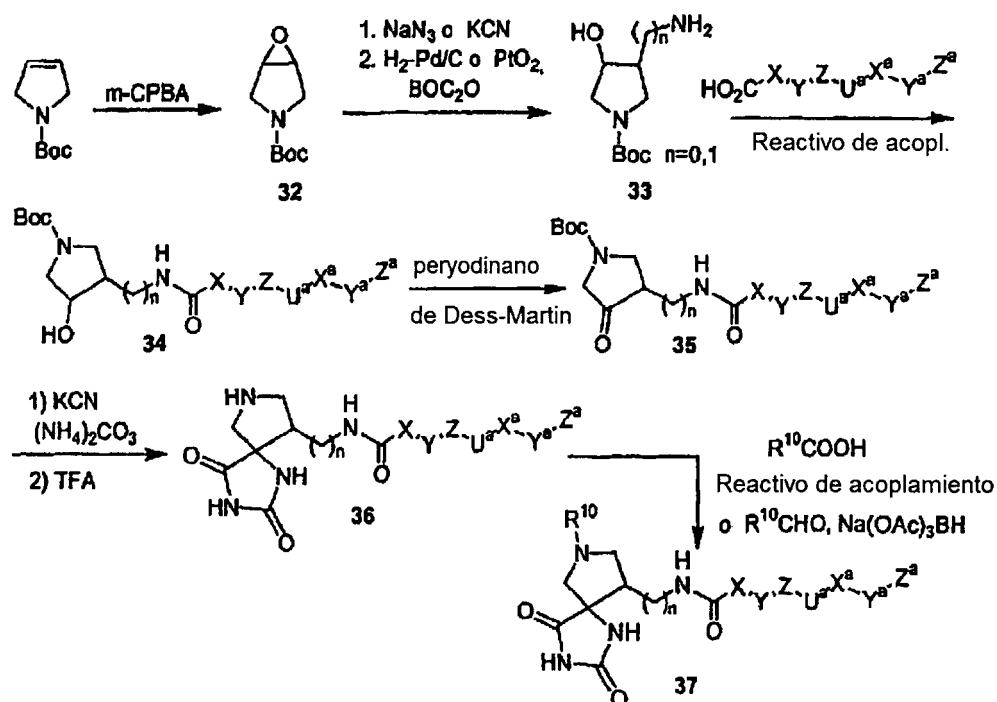
## Esquema 4

## Síntesis de hidantoína espirocíclica-amida invertida



65 Se preparan una serie de compuestos de fórmula (I) en la que el anillo B es una pirrolidina y un tetrahidropirano siguiendo las rutas de los Esquemas 5 y 6, respectivamente. El Esquema 5 muestra la epoxidación de Boc-3-pirrolina seguido de apertura de la azida o cianuro y reducción para dar el compuesto 33.

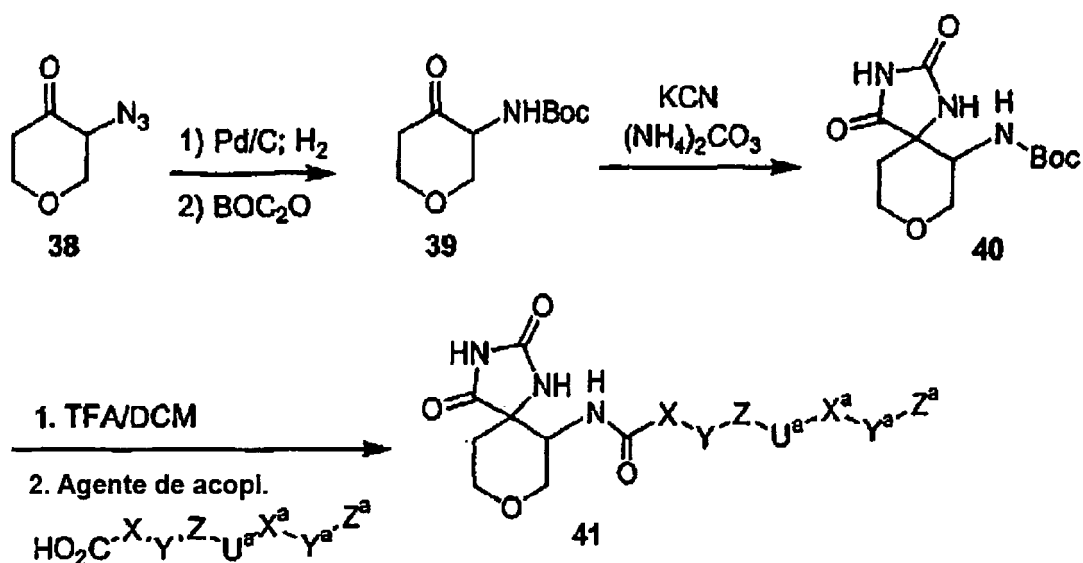
## Esquema 5

*Síntesis de pirrolidina hidantoína espirocíclica*

El acoplamiento de diversos ácidos con el intermedio 33 seguido de oxidación con perydinano de Dess-Martin, la reacción de Bucherer-Bergs y la desprotección de Boc mediada con TFA da el compuesto 36. El nitrógeno de la pirrolidina puede someterse a aminación reductora o acilarse para dar los compuestos final de estructura 37.

El compuesto 38 del Esquema 6 se sintetiza de acuerdo con la bibliografía (Tetrahedron, 1995, 11075-11086) y la azida se reduce con Pd sobre carbono e hidrógeno seguido de protección con Boc de la amina. La reacción de Bucherer-Bergs da el compuesto 40 que se desprotege con TFA y la amina resultante se acopla con varios ácidos para dar el producto 41.

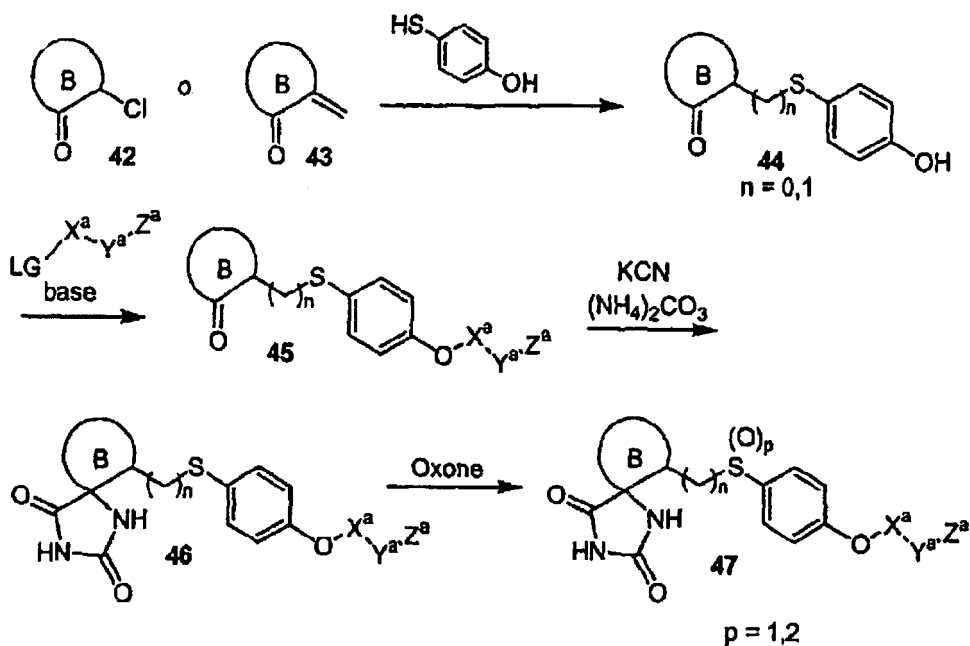
## Esquema 6

*Síntesis de tetrahidropirano hidantoína espirocíclicas*

La síntesis de cadenas laterales que contienen azufre de las hidantoínas espirocíclicas se consigue usando los procedimientos sintéticos indicados en el Esquema 7. La reacción de una  $\alpha$ -cloro cetona cíclica 42 o una enona 43 (preparada a partir de paraformaldehído y la cetona) con tioles tales como 4-hidroxitiofenol forma sulfuros de estructura general 44. Después, el fenol libre se alquila en condiciones convencionales para proporcionar el compuesto 45 que experimenta la reacción de Bucherer-Bergs para dar el compuesto 46. Este intermedio puede oxidarse opcionalmente para dar un sulfóxido o sulfona usando Oxone® u otros oxidantes, dando el producto 47.

Esquema 7

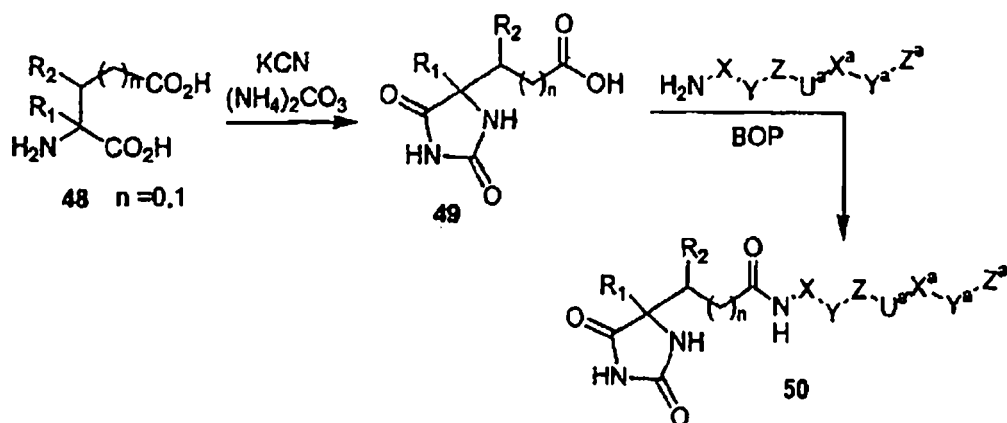
*Síntesis de hidantoína espirocíclica con cadena lateral que contiene azufre*



Otra clase de compuestos de Fórmula I son las hidantoínas no espirocíclicas. Pueden sintetizarse diversos patrones de sustitución usando la ruta que se representa en el Esquema 8. Partiendo de un ácido aspártico o glutámico opcionalmente sustituido, el tratamiento con cianato potásico seguido de ciclación potenciada por un ácido da la hidantoína 49 que puede acoplarse en condiciones convencionales para dar el producto compuesto 50.

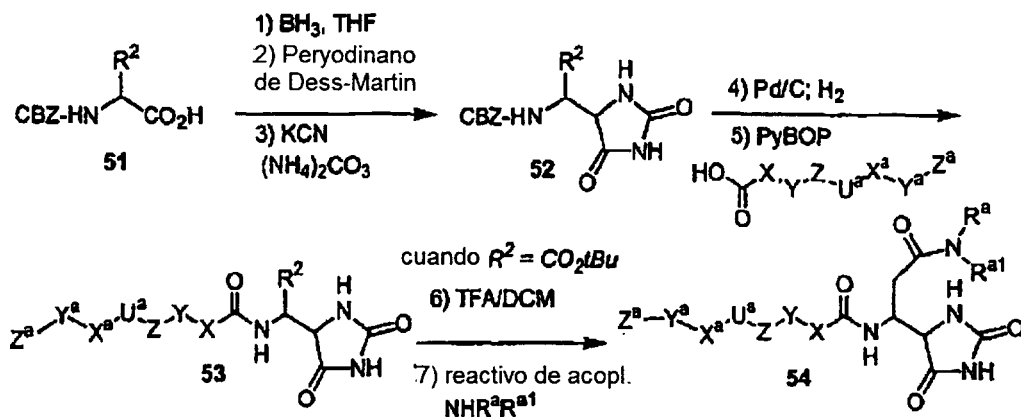
Esquema 8

*Síntesis de hidantoína no espirocíclica sustituida con amida*



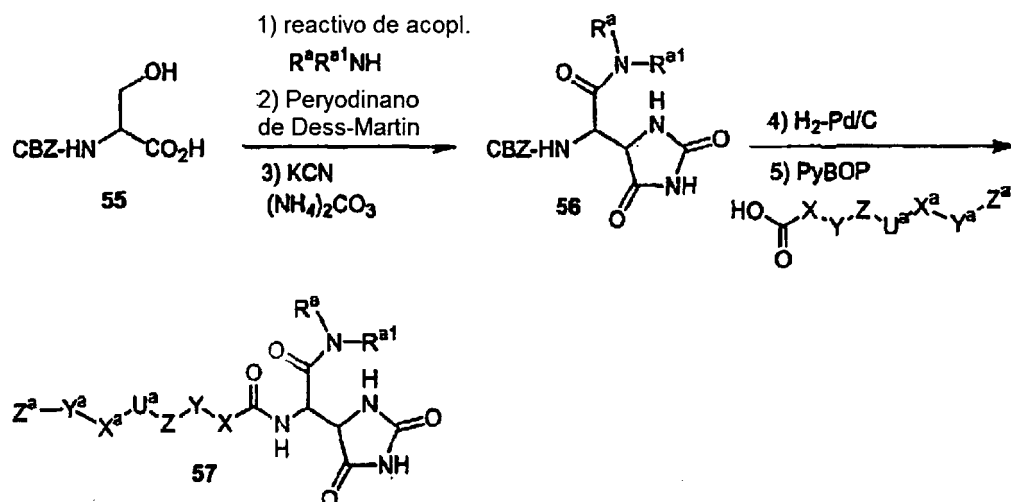
En el Esquema 9 se muestra otro procedimiento sintético. El aminoácido protegido con CBZ 51 puede reducirse con complejo de borano-THF para dar un alcohol primario que puede oxidarse de nuevo para dar el aldehído usando peryodinano de Dess-Martin o complejo de  $\text{SO}_3$ -piridina. La reacción de Bucherer-Bergs instala la hidantoína y la amina se desprotege usando hidrogenólisis y se funcionaliza por acoplamiento con un conjunto diverso de aciladores tales como un ácido carboxílico en condiciones de acoplamiento de péptidos. Cuando el aminoácido 51 es éster del ácido aspártico ( $\text{R} = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{tBu}$ ), el éster puede desprotegerse con un ácido y acoplarse con aminas para formar amidas de la estructura 54.

Esquema 9

*Síntesis de hidantoína no espirocíclica*

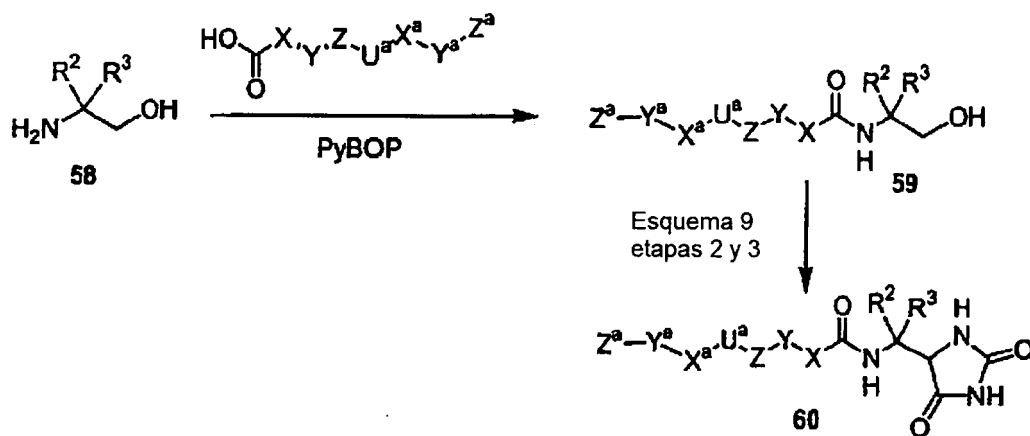
El homólogo más corto de un carbono del compuesto 54 puede prepararse a partir de Boc-serina como se ilustra en el Esquema 10. La CBZ-serina se acopla con una amina, se oxida para dar un aldehído que a su vez se convierte en la hidantoína usando la reacción de Bucherer-Bergs para producir el compuesto 56. La desprotección del grupo CBZ seguido de acoplamiento con la amina da el compuesto 57.

Esquema 10

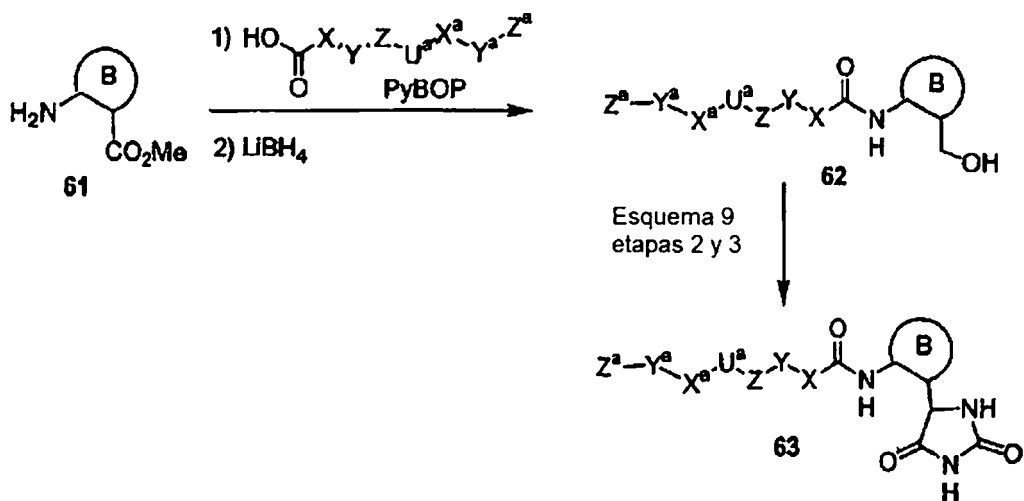
*Síntesis de hidantoínas no espirocíclicas*

Como se ha mostrado previamente en los Esquemas 9 y 10, los amino alcoholes sirven como materiales de partida convenientes para la síntesis de una diversidad de hidantoínas sustituidas con amida. Los Esquemas 11 y 12 muestran más síntesis generales de hidantoínas no espirocíclicas partiendo de 1,2-aminoalcoholes o, como se muestra por el compuesto 62, 1,3-aminoalcoholes. Los productos 60 y 63 pueden tener una gran diversidad de patrones de sustitución y sistemas de anillo.

## Esquema 11

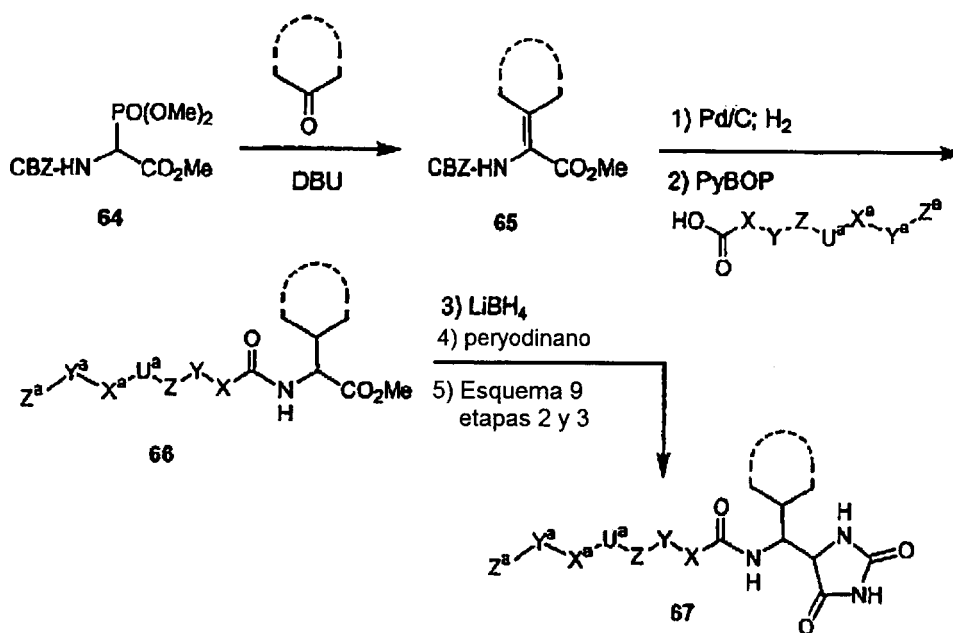
*Síntesis de hidantoínas no espirocíclicas*

## Esquema 12

*Síntesis de hidantoínas no espirocíclicas*

50 Un medio conveniente para sintetizar  $\alpha$ -aminoácidos con sustitución heterocíclica en la posición  $\alpha$  es el uso de la  
 ruta sintética del Esquema 13. El fosfonato 64 disponible en el mercado puede condensarse con cetonas y aldehídos  
 carbocíclicos, heterocíclicos o acíclicos seguido de reducción con Pd sobre carbono que retira simultáneamente el  
 grupo protector CBZ y satura la olefina instalada por la reacción de Horner-Emmons-Wadsworth. El acoplamiento  
 55 con una diversidad de cadenas laterales da el compuesto 66 que se transpone para dar la hidantoína usando secuencias  
 sintéticas ya descritas.

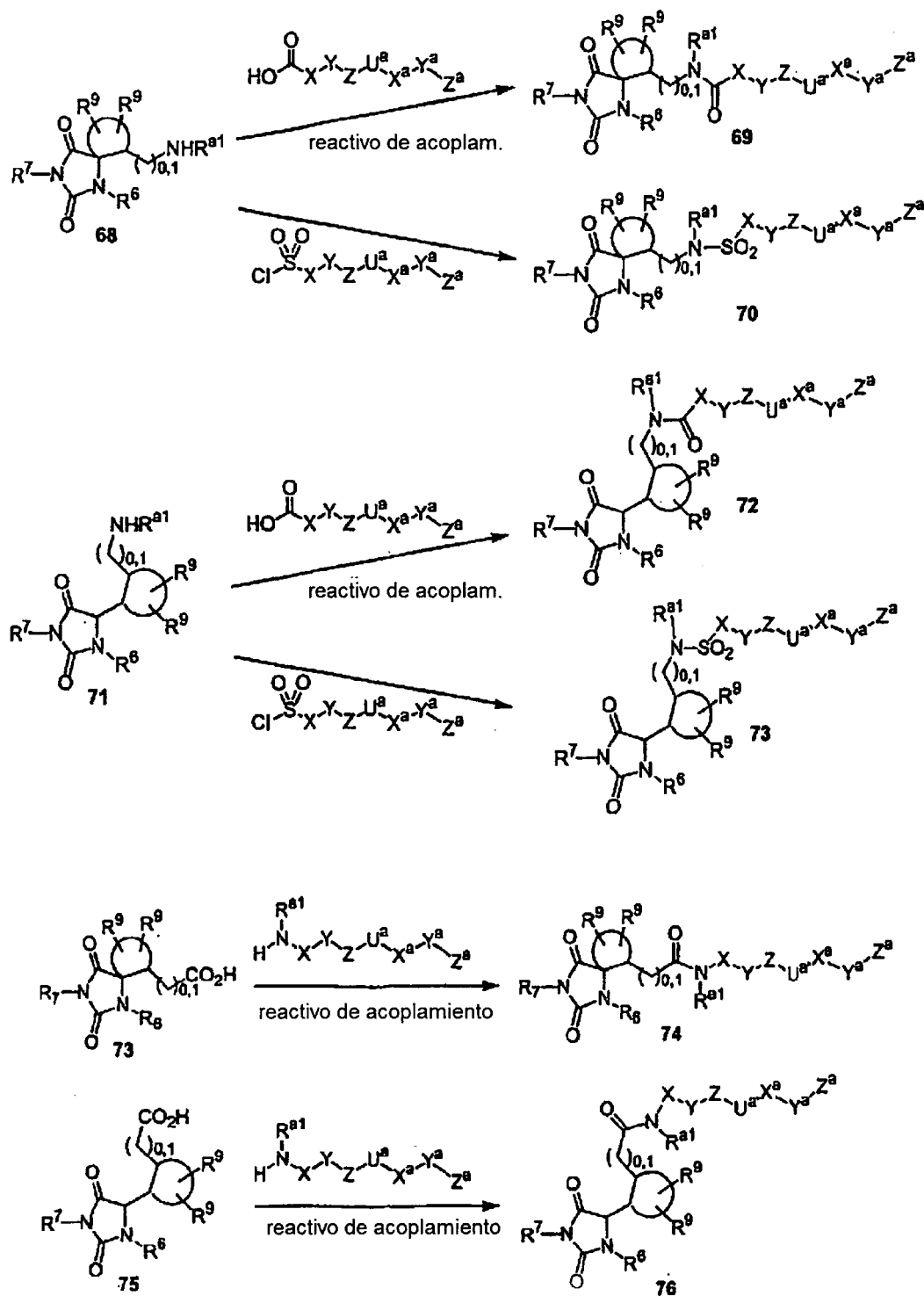
## Esquema 13

*Síntesis de hidantoínas no espirocíclicas*

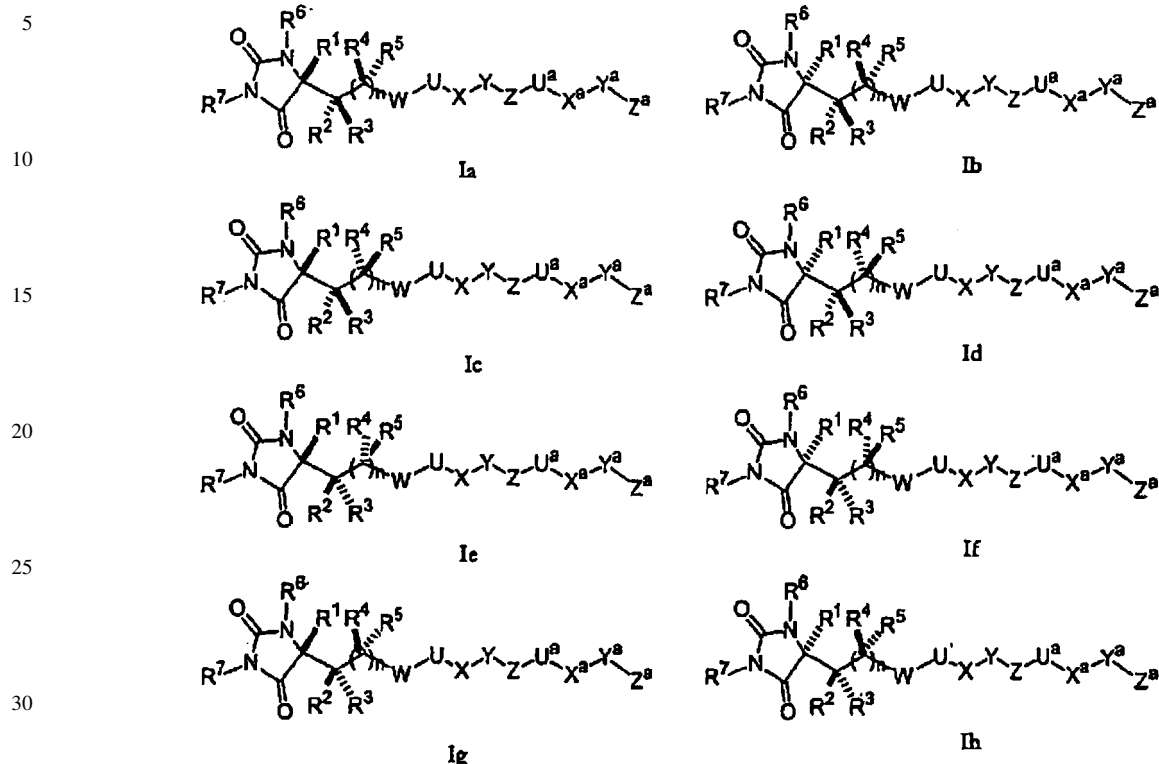
El Esquema 14 muestra la generalidad de la acilación de la estructura usando diversos compañeros de acoplamiento para preparar compuestos de Fórmula I. Los diversos ácidos carboxílicos pueden acoplarse con las diversas aminas estructurales 68 y 71 usando reactivos de acoplamiento de péptidos descritos en la bibliografía (véase Humphrey, J. M. y Chamberlin, A. R. Chem. Rev. 1997, 97, 2243-2266) para formar amidas tales como 69 y 72 y la estructura relacionada descrita en la Fórmula I. Como alternativa, los ácidos carboxílicos pueden convertirse en sus cloruros de ácido respectivos, fluoruros de ácido, anhídridos mixtos, etc usando procedimientos conocidos por un especialista en la técnica y se hacen reaccionar igualmente con aminas tales como 68 y 71. El uso de cloruros de sulfonilo produce compuestos tales como 70 y 73. Las acilaciones de las estructuras 73 y 75 y similares con diversas aminas produce productos de "amidas invertidas" de estructuras 74 y 76. Estas reacciones, como las otras reacciones de formación de enlaces amida, pueden realizarse como se ha descrito anteriormente usando reactivos de acoplamiento de péptidos adecuados.

Esquema 14

Reacciones de Acilación Representativas de las Estructuras



Un diastereómero de un compuesto de Fórmula I puede mostrar una actividad superior en comparación con los otros. Por lo tanto, las siguientes esterequímicas se consideran parte de la presente invención.



Cuando se requiera, la separación del material racémico puede realizarse por HPLC usando una columna quiral o por separación usando un agente de resolución tal como cloruro canfórico como en Wilen, S. H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions 1972, p. 308 o usando ácidos y bases enantioméricamente puros. Un compuesto quiral de Fórmula I también puede sintetizarse directamente usando un catalizador quiral o un ligando quiral, por ejemplo, Jacobsen, E. Ace. Chem. Res. 2000, 33, 421-431 o usando otras reacciones y reactivo enantio- y diastereo-selectivos conocidos por un especialista en la técnica de la síntesis asimétrica.

Otras características de la invención se harán evidentes en el transcurso de las siguientes descripciones de realizaciones ejemplares que se dan como ilustración de la invención y no pretenden ser limitantes de la misma.

## Ejemplos

Las abreviaturas usadas en los Ejemplos se definen como sigue: “1 x” para una vez, “2 x” para dos veces, “3 x” para tres veces, “°C” para grados Celsius, “equiv.” para equivalente o equivalentes, “g” para gramo o gramos, “mg” para miligramo o miligramos, “ml” para mililitro o mililitros, “<sup>1</sup>H” para protones, “h” para hora u horas, “M” para molar, “min” para minuto o minutos, “MHz” para megahertzios, “EM” para espectroscopía de masas, “RMN” para espectroscopía por resonancia magnética nuclear, “ta” para temperatura ambiente, “tlc” para cromatografía de capa fina, “v/v” para relación volumen a volumen, “α”, “β”, “R” y “S” son designaciones esterequímicas familiares para los especialistas en la técnica.

**Procedimiento de Acoplamiento General A:** El ácido carboxílico o amina de partida se disolvió en DMF o DMSO (de 0,2 a 1,5 M) seguido del compañero de acoplamiento de ácido carboxílico o amina (1-1,2 equivalentes molares) y una base orgánica (iPr<sub>2</sub>NEt, 4-metilmorfolina o Et<sub>3</sub>N; 2-5 equivalentes molares). Se añadió una cantidad equimolar de PyBOP y la reacción se agitó a ta durante 1-18 h usando control por TLC. La reacción se trató por extracción en tampón de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> sat. o NaHCO<sub>3</sub> en EtOAc x 3, las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. Las reacciones en bruto se purificaron por HPLC sobre una columna de fase inversa C<sub>18</sub> usando gradientes de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (que contiene TFA al 0,1%) seguido de liofilización a menos que se indique otra cosa.

**Procedimiento de Acoplamiento General B:** El ácido carboxílico o amina de partida se disolvió en DMF o DMSO (de 0,2 a 1,5 M) seguido del compañero de acoplamiento de ácido carboxílico o amina (1-1,2 equivalentes molares) y una base orgánica (iPr<sub>2</sub>NEt, 4-metilmorfolina o Et<sub>3</sub>N; 2-5 equivalentes molares). Se añadió una cantidad equimolar de reactivo de BOP y la reacción se agitó a ta durante 1-18 h usando control por TLC. La reacción se trató por extracción

## ES 2 333 412 T3

en tampón de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  sat. o  $\text{NaHCO}_3$  con EtOAc x 3, las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. Las reacciones en bruto se purificaron por HPLC sobre una columna de fase inversa  $\text{C}_{18}$  usando gradientes de  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (que contiene TFA al 0,1%) seguido de liofilización a menos que se indique otra cosa.

*Procedimiento General C (Reacción de Bucherer-Bergs):* El aldehído o cetona de partida se disuelve en una mezcla de etanol/agua (EtOH entre 80% y el 50%) en un tubo de vidrio cerrado herméticamente con las paredes gruesas o en un recipiente de acero inoxidable y se trata con KCN (4 equiv.) y carbonato de amonio (6-10 equiv.). La reacción se calentó entre 70 y 120°C durante 4-24 h después de lo cual se extrajo en tampón de  $\text{NaHCO}_3$  sat. en EtOAc x 3, las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. Las reacciones en bruto se purificaron por HPLC sobre una columna de fase inversa  $\text{C}_{18}$  usando gradientes de  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (que contiene TFA al 0,1%) seguido de liofilización a menos que se indique otra cosa.

### Ejemplo 1

*(cis,trans)-N-[4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil]-2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.5]decano-6-carboxamida*

(1a) Siguiendo el procedimiento general de Sacripante y Edward (Can. J. Chem. 1982, 60, 1982-1987) se añadió a una solución de 2-(etilcarboxi)ciclohexanona (1,41 g, 7,89 mmol) en 20 ml de EtOH/agua 1:1, carbonato de amonio (2,51 g, 26,0 mmol) y cianuro potásico (617 mg, 9,48 mmol). La reacción se calentó en un baño de aceite a 50°C durante 24 h. La reacción se concentró en un evaporador rotatorio y la solución acuosa se acidificó con HCl conc. La reacción se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado y el filtrado se lavó con agua, EtOAc y se secó en un desecador al vacío para dar 1,08 g (rendimiento del 57%) de la diana. EM encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 241$ .

(1b) El éster de hidantoína 1a (1,08 g, 4,50 mmol) se calentó a reflujo durante 18 h en HCl 4 M, se concentró en un evaporador rotatorio y se enfrió en el frigorífico durante una noche. El sólido se filtró, se lavó con agua y EtOAc y se secó en un desecador al vacío para dar 539 mg (rendimiento del 56%) del ácido carboxílico 1b. EM encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 213$ .

(1c) Una solución de 1b (94 mg, 0,44 mmol) en 1 ml de DMSO se trató con diisopropiletilamina (207  $\mu\text{l}$ , 1,18 mmol) y PyBOP (231 mg, 0,44 mmol) durante 30 min seguido de la adición de sal bis-HCl de 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]-anilina (100 mg, 0,296 mmol). La reacción se agitó a ta durante una noche y después se extrajo en 1:1 de salmuera/ $\text{NaHCO}_3$  sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se purificaron por HPLC de fase inversa para dar 45 mg del producto hidantoína en forma de una sal TFA (rendimiento del 26%). EM encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 459$ .

### Ejemplo 2

*(cis,trans)-N-[4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil]-2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.4]nonano-6-carboxamida*

(2a) Siguiendo el procedimiento de Curry y col. (Can. J. Chem. 1993, 71, 76-83) a una solución de 2-(etilcarboxi)ciclopentanona (1,33 g, 8,09 mmol) en 20 ml de 1:1 de EtOH/agua se le añadieron carbonato de amonio (2,57 g, 26,7 mmol) y cianuro potásico (617 mg, 9,49 mmol). La reacción se calentó en un baño de aceite a 50°C durante 21 h. La reacción se repartió entre EtOAc y agua y la fase acuosa se concentró sobre el evaporador rotatorio, se acidificó con HCl 4 M (9 ml) y se calentó a reflujo durante una noche. La fase acuosa se concentró, dando un sólido de color blanco que se filtró y se secó en un desecador al vacío para dar 590 mg (rendimiento del 37% para las dos etapas) de 2a. EM encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 199$ .

(2b) El ácido carboxílico 2a (65 mg, 0,328 mmol) se disolvió en 1 ml de DMSO y se trató con diisopropiletilamina (171  $\mu\text{l}$ , 0,982 mmol) y HATU (131 mg, 0,345 mmol) durante 30 min seguido de la adición de sal bis-HCl de 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]anilina (166 mg, 0,492 mmol). La reacción se agitó a ta durante una noche y después se extrajo en 1:1 de salmuera/ $\text{NaHCO}_3$  sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se purificaron por HPLC de fase inversa. Se obtuvieron 5 mg de un diastereoisómero 2b-1 y 10 mg del otro producto diastereomérico 2b-2 en forma de sales TFA (rendimiento del 8%). EM encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 445$ .

### Ejemplo 3

*(cis,trans)-2-(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.4]non-6-il)-N-[4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil]acetamida*

(3a) Partiendo de 2-oxociclopentil acetato de metilo disponible en el mercado (2,8 g, 18 mmol) se siguió el procedimiento usado en la etapa 3 para producir el compuesto 1. El producto amida 3a se sintetizó y se purificó por HPLC de fase inversa para dar dos compuestos diastereoméricos 3a-1 y 3a-2 en forma de las sales TFA (30 mg y 18 mg, respectivamente, 12% en total). EM encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 459$ .

## Ejemplo 4

*(cis,trans)-N-(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.4]non-6-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida*

(4a) Siguiendo el procedimiento general de Sacripante y Edward (Can. J. Chem. 1982, 60, 1982-1987), una solución de N-t-butoxicarbonil-2-aminociclopentanona (350 mg, 1,76 mmol); preparada usando el procedimiento de Aube y col.; (Synthetic Commun. 1992, 22, 3003-3012) en 9 ml de 2:1 de EtOH/agua se trató con carbonato de amonio (676 mg, 7,04 mmol) y cianuro potásico (231 mg, 3,52 mmol). La reacción se calentó en un baño de aceite a 50°C durante 24 h. La reacción se concentró en un evaporador rotatorio y la solución acuosa se acidificó con HCl conc. La reacción se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado y el filtrado se lavó con agua y EtOAc, se concentró en un evaporador rotatorio y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 0,118 g (rendimiento del 25%) de la hidantoína.

(4b) El compuesto 4a (120 mg, 4,50 mmol) se agitó durante 1 h en TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2:1, 5 ml) y se concentró en un evaporador rotatorio para dar 125 mg (rendimiento del 100%) de la amina 4b que se llevó a la siguiente etapa sin purificación.

(4c) Una solución de 4b (42 mg, 0,148 mmol) en 10 ml. NaHCO<sub>3</sub> ac. al 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) se trató con cloruro de 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo (0,060 g, 0,16 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2 h y después se extrajo en 1:1 de salmuera/NaHCO<sub>3</sub> sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se purificaron por HPLC de fase inversa para producir 15 mg de una hidantoína diastereomérica en forma de una sal TFA (rendimiento del 18%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 445.

## Ejemplo 5

*(cis,trans)-N-(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.4]non-6-il)-2-{4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil}acetamida*

Una solución de 4b (42 mg, 0,148 mmol) se disolvió en 3 ml de DMSO y se trató con carbonato de cesio (652 mg, 2,0 mmol), PyBOP (104 mg, 0,20 mmol) y sal HCl de cloruro de 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil acetilo (61 mg, 0,20 mmol). La reacción se agitó a 50°C durante una noche y después se extrajo en KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se purificaron por HPLC de fase inversa para dar 10 mg de un producto diastereomérico en forma de una sal TFA (rendimiento del 12%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 459.

## Ejemplo 6

*(cis,trans)-N-(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.4]non-6-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]bencenosulfonamida*

Una solución de 4b (42 mg, 0,148 mmol) se disolvió en 3 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se trató con trietilamina (0,14 ml, 1,0 mmol), DMAP (24 mg, 0,20 mmol) y sal HCl de cloruro de [(2-metil-4-quinolinil)metoxi]bencenosulfonilo (77 mg, 0,22 mmol). La reacción se agitó a ta durante una noche y después se extrajo en KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se purificaron por HPLC de fase inversa para dar 5 mg de un producto diastereoisómero 6a y 5 mg del otro producto diastereomérico 6b en forma de sales TFA (rendimiento del 6% cada uno). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 481.

## Ejemplo 7

*(trans)-N-[(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.5]dec-6-il)metil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida*

(7a) A una solución de (2-hidrox ciclohexil)metilamina (5,0 g, 38,7 mmol) en 60 ml de dioxano/agua (2:1 v/v) se le añadieron carbonato sódico (8,2 g, 77,4 mmol), 20 mg de DMAP y dicarbonato de di-terc-butilo (12,7 g, 58 mmol). Después de agitar durante una noche, la reacción se filtró, se repartió entre EtOAc y NaHSO<sub>4</sub> sat. y se separó. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró en un evaporador rotatorio y se recogió en éter. Cristalizaron 5,4 g (rendimiento del 61%) de un sólido de color blanco. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 230.

(7b) El alcohol 7a (5,4 g, 23,5 mmol) se disolvió en 50 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seguido de N-óxido de N-metilmorfolina (5,5 g, 46,9 mmol) y perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP, 413 mg, al 5% en mol) y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se filtró, se repartió entre DCM y NaHCO<sub>3</sub> sat., se separó y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró en el evaporador rotatorio. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice para dar 4,68 g de un aceite transparente (rendimiento del 88%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 228.

(7c) La cetona 7b (3,1 g, 12,2 mmol) se disolvió en 40 ml de 1:1 v/v de agua/MeOH seguido de 10 ml de NH<sub>4</sub>OH. Se añadieron cloruro de amonio (718 mg, 13,4 mmol) y cianuro potásico (837 mg, 12,85 mmol) y la reacción se calentó en un baño de aceite a 55°C durante una noche. El MeOH se retiró con un evaporador rotatorio y el residuo se extrajo

## ES 2 333 412 T3

con EtOAc y HCl 1 N. La fase acuosa se ajustó a pH 12 con NaOH 1 N y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar 1,82 g del aminonitrilo 7c. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 254.

(7d) Se recogió 7c en bruto (1,82 g, 7,2 mmol) en 10 ml de HOAc glacial y 1 ml de agua, se trató con cianato potásico (701 mg, 8,64 mmol) y se calentó a 100°C durante 5,5 h. La reacción se trató con 6 ml de HCl conc., se agitó durante 15 min y se enfrió, después de lo cual precipitó un sólido de color blanco. El sólido se trató con 1:1 v/v de DCM/ácido trifluoroacético durante 2 h y se concentró para dar la amina 7d en forma de una sal TFA. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 198.

(7e) Al compuesto 7d en bruto (72 mg, 0,23 mmol) en una mezcla de 2 ml de NaHCO<sub>3</sub> al 10% y 2 ml de DCM se le añadió sal HCl de cloruro de 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoilo (97 mg, 0,28 mmol). Después de agitar durante 2 h, la reacción se extrajo con NaHCO<sub>3</sub> y 3 veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se concentraron y se purificaron por HPLC para dar 15 mg (rendimiento del 11%) del producto amida. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 473.

### Ejemplo 8

*(trans)-N-[(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.5]dec-6-il)metil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]bencenosulfonamida*

Una solución del compuesto 7d (180 mg, 0,578 mmol) se disolvió en 1 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 1 ml de DMSO y se trató con trietilamina (0,24 ml, 1,7 mmol), DMAP (24 mg, 0,20 mmol) y sal HCl de cloruro de [(2-metil-4-quinolinil)metoxi]bencenosulfonilo (201 mg, 0,578 mmol). La reacción se agitó a ta durante una noche y después se extrajo en NaHCO<sub>3</sub> sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se purificaron por HPLC de fase inversa para dar 20 mg de producto sulfonamida en forma de una sal TFA. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 509.

### Ejemplo 9

*(cis)-N-[(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.5]dec-6-il)metil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida*

(9a) La cetona 7b (3,1 g, 12,2 mmol) se disolvió en 50 ml de 4:1 de EtOH/agua y se trató con carbonato de amonio (2,07 g, 21,6 mmol) y cianuro potásico (700 mg, 10,7 mmol). La reacción se calentó en un baño de aceite a 65°C durante 24 h. El EtOH se retiró con un evaporador rotatorio, el residuo se extrajo en salmuera tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar 1,08 g de la hidantoína que se trató con 1:1 v/v de DCM/ácido trifluoroacético durante 2 h y se concentró para dar la amina 9a en forma de una sal TFA.

El compuesto 9a en bruto (109 mg, 0,36 mmol) en 1 ml de DMSO se trató con diisopropilamina (207 µl, 1,18 mmol) y BOP (116 mg, 0,28 mmol) durante 30 min seguido de la adición de ácido 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]-benzoico (70 mg, 0,24 mmol). La reacción se agitó a ta durante una noche y después se extrajo en 1:1 de salmuera/NaHCO<sub>3</sub> sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se purificaron por HPLC de fase inversa para dar 55 mg del producto hidantoína en forma de una sal TFA (rendimiento del 26%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 473.

### Ejemplo 10

*(cis)-N-[(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.5]dec-6-il)metil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]bencenosulfonamida*

Una solución de 9a (104 mg, 0,35 mmol) se disolvió en 1 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 1 ml de DMSO y se trató con trietilamina (96 µl, 0,69 mmol), DMAP (24 mg, 0,20 mmol) y sal HCl de cloruro de [(2-metil-4-quinolinil)metoxi]bencenosulfonilo (80 mg, 0,23 mmol). La reacción se agitó a ta durante una noche y después se extrajo en NaHCO<sub>3</sub> sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se purificaron por HPLC de fase inversa para dar 20 mg de producto sulfonamida en forma de la sal TFA (rendimiento del 9%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 509.

### Ejemplo 11

*6-[(4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil)sulfonil]-1,3-diazaespiro[4.4]nonano-2,4-diona*

(11a) A una solución de 4-mercaptofenol (1,0 g, 11,0 mmol) en 20 ml de THF se le añadió hidruro sódico (500 mg, 12,6 mmol). Después de agitar durante 30 min, se añadió 2-clorociclopentanona. La reacción se agitó durante una noche y después se repartió entre EtOAc y salmuera y se separó. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice para dar 2,2 g (96%) de 11a.

## ES 2 333 412 T3

(11b) Una solución de 11a (1,0 g, 4,8 mmol), 4-(clorometil)-2-metil-quinolina (900 mg, 4,7 mmol) y carbonato potásico (2,0 g, 14,4 mmol) en 50 ml de CH<sub>3</sub>CN se calentó a reflujo durante una noche. La reacción se enfrió, se repartió entre EtOAc y salmuera y la fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice para dar 1,1 g (64%) de cetona 11b.

(11c) La cetona 11b (435 mg, 1,2 mmol) se disolvió en 30 ml de 2:1 de EtOH/agua y se trató con carbonato de amonio (1,15 g, 12,0 mmol) y cianuro potásico (158 mg, 2,4 mmol). La reacción se calentó en un baño de aceite a 65°C durante 24 h. El EtOH se retiró con un evaporador rotatorio y el residuo se extrajo en KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar 270 mg de la hidantoína. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 434.

(11d) La hidantoína 11 c (435 mg, 1,2 mmol) se disolvió en 2,0 ml de MeOH, 2,0 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 1,0 ml de agua y se trató con Oxone<sup>®</sup> (1,1 g, 1,8 mmol). La reacción se agitó durante 2 h y el residuo se extrajo en NaHSO<sub>3</sub> sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron y se purificaron por HPLC de fase inversa para dar 40 mg de la hidantoína (rendimiento del 5,7%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 466.

### Ejemplo 12

*6-({4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil}sulfonil)-1,3-diazaespiro[4.5]decanano-2,4-diona*

(12a) Partiendo de 2-clorociclohexanona disponible en el mercado (2,8 g, mmol) se siguió el procedimiento usado en la etapa 4 para producir el compuesto 11. El producto hidantoína 3a se sintetizó y se purificó por HPLC de fase inversa para dar 105 mg de 12 en forma de una sal TFA (rendimiento del 29%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 480.

### Ejemplo 13

*2-(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.5]dec-6-il)-N-{4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil}acetamida*

(13a) Partiendo de acetato de metil 2-oxociclohexilo disponible en el mercado (2,55 g, 13,8 mmol) se siguió el procedimiento usado en la etapa 3 para producir el compuesto 1. El producto amida 13a se sintetizó y se purificó por HPLC de fase inversa para dar 60 mg de 13a en forma de una sal TFA (rendimiento del 23%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 473.

### Ejemplo 14

*6-({4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil}sulfonil)metil]-1,3-diazaespiro[4.4]nonano-2,4-diona*

(14a) Una solución de ciclopentanona (2,0 g, 23,8 mmol), paraformaldehído (2,0 g) y N-metilanilina sal del ácido trifluoroacético (12,7 g, 57,4 mmol) en 25 ml de THF se calentó a reflujo durante 15 min y después se repartió entre éter y 2 x HCl 1 N y se separó. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró en un evaporador rotatorio para dar 2-metilen-ciclopentanona.

(14b) A una solución de 4-mercaptofenol (3,0 g, 23,8 mmol) en 25 ml de THF se le añadió en porciones NaH (1,0 g, 24 mmol). Después de 30 min, se añadió gota a gota una solución de 2-metilen-ciclopentanona en 10 ml de THF. La reacción se agitó durante una noche y después se interrumpió con agua. El residuo se extrajo en salmuera tres veces con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró en un evaporador rotatorio y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 489 mg (rendimiento del 10%) de la mercapto-cetona 14b.

(14c) A una solución de 14b (489 mg, 2,2 mmol), 4-(hidroximetil)-2-metilquinolina (383 mg, 2,2 mmol) y trifetilfosfina (682 mg, 2,6 mmol) en 10 ml de THF se le añadió azodicarboxilato de dietilo (453 mg, 2,6 mmol). La reacción se agitó durante una noche y después el residuo se extrajo en KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> sat. tres veces con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró en un evaporador rotatorio y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 300 mg (rendimiento del 36%) de 14c. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 378.

(14d) La cetona 14c (300 mg, 0,8 mmol) se disolvió en 15 ml de 2:1 de EtOH/agua y se trató con carbonato de amonio (770 mg, 8,0 mmol) y cianuro potásico (105 mg, 1,6 mmol). La reacción se calentó en un baño a 65°C de aceite durante 24 h. El EtOH se retiró con un evaporador rotatorio y el residuo se extrajo en KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar la hidantoína en bruto. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 448.

(14e) La hidantoína 14d se disolvió en 4,0 ml de MeOH, 4,0 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 2,0 ml de agua y se trató con Oxone<sup>®</sup> (1,5 g, 2,4 mmol). La reacción se agitó durante 2 h y el residuo se extrajo en NaHSO<sub>3</sub> sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron y se purificaron por HPLC de fase inversa para dar 10 mg de la hidantoínsulfona 14e. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 480.

## ES 2 333 412 T3

### Ejemplo 15

*N*-(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.5]dec-6-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida

5 (15a) Una mezcla de óxido de ciclohexeno (8,2 g, 83,4 mmol), azida sódica (27,1 g, 417 mmol) y cloruro de amonio (8,9 g, 167 mmol) en 20 ml de agua y 200 ml de MeOH se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de embudo de vidrio sinterizado, se concentró en un evaporador rotatorio y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 9,85 g (rendimiento del 84%) del azido alcohol 15a.

10 (15b) Una solución de 15a (9,85 g, 69,8 mmol) y dicarbonato de *t*-butilo (18,3 g, 83,8 mmol) en 50 ml de MeOH se puso en una botella Parr con Pd(OH)<sub>2</sub> al 20% (2,0 g) y se hidrogenó a 344,74 kPa (50 psi) de H<sub>2</sub> durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se trituró con éter y el sólido se recogió y se secó para dar 3,64 g (rendimiento del 24%) de Boc-amino alcohol 15b.

15 (15c) El Boc-amino alcohol 15b (3,63 g, 16,9 mmol) se disolvió en 80 ml de DCM seguido de N-óxido de N-metilmorfolina (3,95 g, 34 mmol) y perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP, 300 mg, al 5% en mol) y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se filtró, se repartió entre DCM y NaHCO<sub>3</sub> sat., se separó y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró en el evaporador rotatorio. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice para dar 3,16 g de un aceite transparente (rendimiento del 88%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 228.

20 (15d) La cetona 15c (1,16 g, 5,44 mmol) se disolvió en 50 ml de 2:1 de EtOH/agua y se trató con carbonato de amonio (2,09 g, 21,8 mmol) y cianuro potásico (708 mg, 10,8 mmol). La reacción se calentó en un baño de aceite a 65°C durante 24 h. El EtOH se retiró con un evaporador rotatorio y el residuo se extrajo en HCl dil. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar la hidantoína en bruto. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 284.

25 (15e) El compuesto 15d (1,25 g, 4,41 mmol) se agitó durante 1 h en TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2:1, 5 ml) y se concentró en un evaporador rotatorio para dar 1,63 g (rendimiento del 100%) de la amina 4b que se llevó a la siguiente etapa sin purificación.

30 (15f) Una solución de 15e (107 mg, 0,36 mmol) se disolvió en 1 ml de DMSO y 1 ml de EtOAc y se trató con diisopropiletilamina (208 µl, 1,2 mmol), BOP (116 mg, 0,26 mmol) y ácido 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoico (70 mg, 0,24 mmol). La reacción se agitó durante una noche y después se extrajo en NaHCO<sub>3</sub> sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se purificaron por HPLC de fase inversa para dar 18 mg de un producto diastereomérico en forma de la sal TFA (rendimiento del 13%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 459.

### 40 Ejemplo 16

*4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]-N*-(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.5]dec-6-il)benzamida

45 Una solución de 15e (105 mg, 0,36 mmol) se disolvió en 1 ml de DMSO y 1 ml de EtOAc y se trató con diisopropiletilamina (208 µl, 1,2 mmol), BOP (116 mg, 0,26 mmol) y ácido 4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]benzoico (76 mg, 0,24 mmol). La reacción se agitó durante una noche y después se extrajo en NaHCO<sub>3</sub> sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se purificaron por HPLC de fase inversa para dar 40 mg de un producto diastereomérico en forma de una sal TFA (rendimiento del 28%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 483.

50

### Ejemplo 17

*(cis,trans)-N*-(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.5]dec-6-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]bencenosulfonamida

55 Una solución de 15e (105 mg, 0,345 mmol) se disolvió en 1 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 1 ml de DMSO y se trató con trietila-  
mina (96 µl, 0,69 mmol), DMAP (10 mg) y sal HCl de cloruro de [(2-metil-4-quinolinil)metoxi]bencenosulfonilo (80 mg, 0,23 mmol). La reacción se agitó durante una noche y después se extrajo en NaHCO<sub>3</sub> sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se purificaron por HPLC de fase inversa para dar 45 mg de un producto diastereomérico (rendimiento del 31%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 509.

60

65

## ES 2 333 412 T3

### Ejemplo 18

(*cis,trans*)-*N*-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4.4]non-9-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida

- 5 (18a) Una solución de 2,5-dihidrofurano (3,0 g, 42,8 mmol) se disolvió en 200 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se trató con ácido m-cloroperbenzoico (26,0 g, 145 mmol). La reacción se agitó a ta durante una noche y después se extrajo en NaOH 1 N tres veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio para dar 3,0 g (rendimiento del 81%) del epóxido del furano 18a que se usó sin purificación adicional.
- 10 (18b) Una mezcla de compuesto 18a (3,0 g, 34,8 mmol), azida sódica (3,25 g, 50 mmol) y cloruro de amonio (2,7 g, 50 mmol) en 15 ml de agua y 15 ml de MeOH se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación.
- 15 (18c) Una solución de 18b y dicarbonato de t-butilo (7,6 g, 35 mmol) en 50 ml de EtOAc se puso en una botella Parr con Pd al 10%/C (300 mg) y se hidrogenó a 344,74 kPa (50 psi) de H<sub>2</sub> durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite en un embudo de vidrio sinterizado y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 1,5 g (rendimiento del 21%) de Boc-amino alcohol 18c.
- 20 (18d) El Boc-amino alcohol 18c (1,0 g, 5,0 mmol) se disolvió en 50 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se trató con peryodinano de Dess-Martin (5,0 g, 11,8 mmol) y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y NaOH 1 N, se separó y la fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró en el evaporador rotatorio. El residuo se llevó a la siguiente etapa sin purificación.
- 25 (18e) La cetona 18d se disolvió en 50 ml de 2:1 de EtOH/agua y se trató con carbonato de amonio (4,8 g, 50 mmol) y cianuro potásico (657 mg, 10 mmol). La reacción se calentó en un baño de aceite a 65°C durante 24 h. El EtOH se retiró con un evaporador rotatorio y el residuo se extrajo en HCl dil. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar la hidantoína en bruto. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 284.
- 30 (18f) El compuesto 18e (202 mg, 0,74 mmol) se agitó durante 1 h en TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1, 5 ml) y se concentró en un evaporador rotatorio para dar 128 mg (rendimiento del 100%) de la amina 18f que se llevó a la siguiente etapa sin purificación.
- 35 (18 g) Una solución de 18f (128 mg, 0,74 mmol) se disolvió en 10 ml de DMSO y se trató con trietilamina (0,6 ml, 4,3 mmol), BOP (500 mg, 1,1 mmol) y ácido 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoico (322 mg, 1,1 mmol). La reacción se agitó durante una noche y después se extrajo en KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se purificaron por HPLC de fase inversa para dar 85 mg del producto en forma de una sal TFA (rendimiento del 20%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 447.
- 40

### Ejemplo 19

(*cis,trans*)-*N*-(2,4-dioxo-8-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]dec-6-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida

- 50 (19a) A una solución de tetrahidro-4H-piran-4-ona (3,0 g, 42,8 mmol) y trietilamina (9,1 ml, 65,6 mmol) en 60 ml de DCM a 0°C se le añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de triisopropilsililo (9,3 ml, 34,4 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2 h y después se extrajo en agua tres veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice para dar 7,93 g (rendimiento del 94%) de 19a.
- 55 (19b) A una solución de compuesto 19a (7,9 g, 30,8 mmol) y azida sódica (9,0 g, 138,6 mmol) en 77 ml de MeCN a -20°C se le añadió gota a gota una solución de nitrato cérico de amonio (50,7 g, 92,4 mmol) en 231 ml de MeCN. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, se extrajo en agua tres veces con éter y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 2,6 g de azido cetona 19b.
- 60 (19c) Una solución de 19b (550 mg, 3,1 mmol) y dicarbonato de t-butilo (1,36 g, 6,2 mmol) en 50 ml de MeOH se puso en una botella Parr con Pd(OH)<sub>2</sub> al 20% (200 mg) y se hidrogenó a 344,74 kPa (50 psi) de H<sub>2</sub> durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite en un embudo de vidrio sinterizado y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 370 mg (rendimiento del 55%) de Boc-amino cetona 19c.
- 65 (19d) La cetona 19c (366 mg, 1,70 mmol) se disolvió en 15 ml de 2:1 de EtOH/agua y se trató con carbonato de amonio (1,63 g, 17 mmol) y cianuro potásico (222 mg, 3,4 mmol). La reacción se calentó en un baño a 65°C de aceite durante 24 h. El EtOH se retiró con un evaporador rotatorio y el residuo se extrajo en HCl dil. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar 421 mg de la hidantoína en bruto 19d. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 284.

## ES 2 333 412 T3

(19e) El compuesto 19d (202 mg, 0,74 mmol) se agitó durante 1 h en TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1,5 ml) y se concentró en un evaporador rotatorio para dar 530 mg (rendimiento del 100%) de la amina 19e que se llevó a la siguiente etapa sin purificación.

- 5 (19f) Una solución de 19e (70 mg, 0,23 mmol) en 1 ml de DMSO y 1 ml de EtOAc se trató con diisopropiletilamina (0,2 ml, 1,15 mmol), BOP (104 mg, 0,23 mmol) y ácido 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoico (69 mg, 0,23 mmol). La reacción se agitó durante una noche y después se extrajo en KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se purificaron por HPLC de fase inversa para dar 28 mg del producto en forma de una sal TFA (rendimiento del 21%).
- 10 EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 461.

### Ejemplo 20

- 15 4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]-N-(2,4-dioxo-8-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]dec-6-il)benzamida

Una solución de 19e (64 mg, 0,2146 mmol) en 1 ml de DMSO y 1 ml de EtOAc se trató con diisopropiletilamina (186 µl, 1,07 mmol), BOP (95 mg, 0,214 mmol) y ácido 4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]benzoico (68 mg, 0,214 mmol). La reacción se agitó durante una noche y después se extrajo en KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se purificaron por HPLC de fase inversa para dar 32 mg de un producto diastereomérico en forma de una sal TFA (rendimiento del 25%). EM encontrado: (M+TFA)<sup>+</sup> = 597.

20

### Ejemplo 21

(cis,trans)-N-(2,4-dioxo-8-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]dec-6-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzamida

- 30 Una solución de 19e (62 mg, 0,207 mmol) en 1 ml de DMSO y 1 ml de EtOAc se trató con diisopropiletilamina (186 µl, 1,04 mmol), BOP (92 mg, 0,207 mmol) y ácido 4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzoico (57 mg, 0,207 mmol). La reacción se agitó durante una noche y después se extrajo en KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se purificaron por HPLC de fase inversa para dar 25 mg del producto en forma de una sal TFA (rendimiento del 22%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 445.
- 35

### Ejemplos 22

- 40 (trans)-N-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]dec-10-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida

(22a) Una solución de trans 3-hidroxi-4-azidotetrahidropirano preparada mediante el procedimiento de Crotti y col. (Tetrahedron 1994, 50,1261-1274) (7,0 g, 48,9 mmol) y dicarbonato de t-butilo (11,2 g, 51,3 mmol) en 90 ml de MeOH se puso en una botella Parr con Pd(OH)<sub>2</sub> al 20% (1,4 g) y se hidrogenó a 344,74 kPa (50 psi) durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite en un embudo de vidrio sinterizado y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se trituró en éter y el sólido se recogió y se secó para dar 6,67 g (rendimiento del 63%) del Boc-amino alcohol 22a.

45

(22b) A una solución 2 M de cloruro de oxalilo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (24,3 ml, 48,6 mmol) a -78°C se le añadió gota a gota DMSO (6,3 ml, 88 mmol). Después de 15 min, se añadió gota a gota el amino alcohol 22a (9,6 g, 44 mmol) en 80 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/THF (1:1) seguido de la adición gota a gota de trietilamina (30,8 ml, 220 mmol). La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> sat., se separó y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró en el evaporador rotatorio. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 8,0 g (rendimiento del 85%) de Boc-amino cetona 22b.

50

(22c) La cetona 22b (6,64 g, 30,8 mmol) se disolvió en 66 ml de 1:1 de EtOH/agua y se trató con carbonato de amonio (23,7 g, 247 mmol) y cianuro potásico (2,41 g, 36,7 mmol). La reacción se calentó en un baño de aceite a 65°C durante 24 h. El EtOH se retiró con un evaporador rotatorio y el residuo se extrajo en HCl dil. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron en el evaporador rotatorio. El residuo se trituró en EtOAc a 60°C y el sólido se recogió por filtración para dar 6,63 g de la hidantoína 22c-1 en forma de un solo diastereoisómero (rendimiento del 75%). El filtrado se concentró en el evaporador rotatorio para dar 3,11 g de la hidantoína 22c-2 en forma de una mezcla de diastereómeros 3:2. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 284.

55

(22d) El compuesto 22c-2 (3,11 g, 10,9 mmol) se agitó durante 1 h en TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1, 30 ml) y se concentró en un evaporador rotatorio para dar 4,46 g (rendimiento del 100%) de la amina 22d (mezcla de diastereómeros 3:2) que se usó para preparación de otros análogos.

65

## ES 2 333 412 T3

(22e) El compuesto 22c-1 (1,48 g, 10,9 mmol) se agitó durante 1 h en TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1, 12 ml) y se concentró en un evaporador rotatorio para dar 1,55 g (rendimiento del 100%) de la amina 22e (un solo diastereoisómero) que se llevó a la siguiente etapa sin purificación.

- 5 (22f) Una solución de 22e (70 mg, 0,23 mmol) se disolvió en 1 ml de DMSO y 1 ml de EtOAc y se trató con diisopropiletilamina (0,2 ml, 1,15 mmol), BOP (104 mg, 0,23 mmol) y ácido 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoico (69 mg, 0,23 mmol). La reacción se agitó durante una noche y después se extrajo en KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se purificaron por HPLC de fase inversa para dar 28 mg del producto en forma de una sal TFA (rendimiento del  
10 21%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 461.

### Ejemplo 23

- 15 *(cis',trans)-N-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]dec-10-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzamida*

El compuesto 22d (111 mg, 0,372 mmol) se disolvió en 1 ml de DMSO y se trató con diisopropiletilamina (324 µl, 1,86 mmol), BOP (165 mg, 0,372 mmol) y ácido 4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzoico (103 mg, 0,372 mmol). La reacción se agitó durante una noche y después se extrajo en KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos  
20 combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se purificaron por HPLC de fase inversa para dar 22 mg de una mezcla diastereomérica 3:2 de 23 en forma de una sal TFA (rendimiento del 11%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 445.

### Ejemplo 24

*(trans)-N-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]dec-10-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzamida*

El compuesto 22e (715 mg, 2,39 mmol) se disolvió en 1 ml de DMSO y se trató con diisopropiletilamina (8 ml, 19,2  
30 mmol), BOP (1,06 g, 2,39 mmol) y ácido 4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzoico (662 mg, 2,39 mmol). La reacción se agitó durante una noche y después se extrajo en KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se purificaron por HPLC de fase inversa para dar 160 mg de 24 en forma de una sal TFA (rendimiento del 12%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 445.

### Ejemplo 25

*(cis,trans)-N-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]dec-10-il)-4-[(2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-1-il)]metil]benzamida*

El compuesto 22d (95 mg, 0,315 mmol) se disolvió en 1 ml de DMSO y se trató con diisopropiletilamina (275 µl, 1,58 mmol), BOP (140 mg, 0,315 mmol) y ácido 4-[(2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-1-il)]metil]benzoico (101  
40 mg, 0,315 mmol). La reacción se agitó durante una noche y después se extrajo en KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se purificaron por HPLC de fase inversa para dar 73 mg de una mezcla diastereomérica 3:2 de 25 en forma de una sal TFA (rendimiento del 39%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 488.

### Ejemplo 26

- 50 *(cis,trans)-N-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]dec-10-il)-4-[(2-etilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-metil]benzamida*

El compuesto 22d (16 mg, 0,0535 mmol) se disolvió en 1 ml de DMSO y se trató con diisopropiletilamina (47  
55 µl, 0,27), BOP (24 mg, 0,0535 mmol) y ácido 4-[(2-etilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)metil]benzoico (15 mg, 0,0535 mmol). La reacción se agitó durante una noche y después se extrajo en KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se purificaron por HPLC de fase inversa para dar 4 mg de una mezcla diastereomérica 3:2 y 7,7 mg de un solo diastereoisómero (rendimiento del 50%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 448.

### Ejemplo 29

*(cis,trans)-4-(1,3-dihidrofuro[3,4-b]quinolin-9-ilmetil)-N-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]dec-10-il)benzamida*

65 El compuesto 22d (108 mg, 0,36 mmol) se disolvió en 1 ml de DMSO y se trató con diisopropiletilamina (313 µl, 1,8), BOP (159 mg, 0,36 mmol) y ácido 4-(1,3-dihidrofuro[3,4-b]quinolin-9-ilmetil]benzoico (110 mg, 0,36 mmol). La reacción se agitó durante una noche y después se extrajo en KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos

## ES 2 333 412 T3

combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se purificaron por HPLC de fase inversa para dar 40 mg de una mezcla diastereomérica 3:2 (rendimiento del 19%). EM encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 473$ .

### 5 Ejemplo 30

*(cis,trans)-N-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]dec-10-il)-4-[(2-etil-4-quinolinil)-metil]benzamida*

10 El compuesto 22d (111 mg, 0,37 mmol) se disolvió en 1 ml de DMSO y se trató con diisopropiletilamina (323  $\mu\text{l}$ , 1,85 mmol), BOP (164 mg, 0,37 mmol) y ácido 4-[(2-etil-4-quinolinil)metil]benzoico (108 mg, 0,37 mmol). La reacción se agitó durante una noche y después se extrajo en  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se purificaron por HPLC de fase inversa para dar 106 mg de una mezcla diastereomérica 3:2 en forma de una sal TFA (rendimiento del 50%). EM encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 459$ .

### Ejemplo 31

20 *(cis,trans)-4-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-N-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]dec-10-il)benzamida*

El compuesto 22d (106 mg, 0,353 mmol) se disolvió en 1 ml de DMSO y se trató con diisopropiletilamina (307  $\mu\text{l}$ , 1,77 mmol), BOP (156 mg, 0,353 mmol) y ácido 4-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]benzoico (84 mg, 0,353 mmol).

25 La reacción se agitó durante una noche y después se extrajo en  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se purificaron por HPLC de fase inversa para dar 43 mg de una mezcla diastereomérica 3:2 (rendimiento del 50%). EM encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 398$ .

### Ejemplo 32

35 *(cis,trans)-N-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]dec-10-il)-4-[(2-(trifluorometil)-4-quinolinil)metil]benzamida*

El compuesto 22d (104 mg, 0,347 mmol) se disolvió en 1 ml de DMSO y se trató con diisopropiletilamina (302  $\mu\text{l}$ , 1,74 mmol), BOP (154 mg, 0,347 mmol) y ácido 4-[(2-trifluorometil-4-quinolinil)metil]benzoico (106 mg, 0,347 mmol). La reacción se agitó durante una noche y después se extrajo en  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se purificaron por HPLC de fase inversa para dar 70 mg de una mezcla diastereomérica 2:1 en forma de una sal TFA (rendimiento del 33%). EM encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 499$ .

### Ejemplo 33

45 *(cis,trans)-N-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]dec-10-il)-4-[(2-metil-1H-indol-3-il)metil]benzamida*

El compuesto 22d (24 mg, 0,041 mmol) se disolvió en 1 ml de DMSO y se trató con diisopropiletilamina (36  $\mu\text{l}$ , 0,27), BOP (19 mg, 0,041 mmol) y ácido 4-[(2-metil-1H-indol-3-il)metil]benzoico (11 mg, 0,041 mmol). La reacción se agitó durante una noche y después se extrajo en  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se purificaron por HPLC de fase inversa para dar 12 mg de una mezcla diastereomérica 2:1 (rendimiento del 68%). EM encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 433$ .

### 55 Ejemplo 34

*(cis,trans)-N-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]dec-10-il)-4-[(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)metil]benzamida*

60 El compuesto 22d (16 mg, 0,0535 mmol) se disolvió en 1 ml de DMSO y se trató con diisopropiletilamina (47  $\mu\text{l}$ , 0,27), BOP (24 mg, 0,0535 mmol) y ácido 4-[(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)metil]benzoico (15 mg, 0,0535 mmol). La reacción se agitó durante una noche y después se extrajo en  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se purificaron por HPLC de fase inversa para dar 18 mg de una mezcla diastereomérica 2:1 (rendimiento del 41%). EM encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 412$ .

## ES 2 333 412 T3

### Ejemplo 35

(*cis,trans*)-*N*-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]dec-10-il)-4-[(2-isopropil-1*H*-benzoimidazol-1-il)metil]benzamida

5 El compuesto 22d (18 mg, 0,060 mmol) se disolvió en 1 ml de DMSO y se trató con diisopropiletilamina (26  $\mu$ l, 0,015), BOP (14 mg, 0,0305 mmol) y ácido 4-[(2-isopropil-1*H*-benzoimidazol-1-il)metil]benzoico (9 mg, 0,0305 mmol). La reacción se agitó durante una noche y después se extrajo en  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se purificaron por HPLC de fase inversa para dar 6,5 mg de una mezcla diastereomérica 2:1 en forma de una sal TFA (rendimiento del 37%). EM encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 462$ .

### Ejemplo 36

15 (*cis,trans*)-*N*-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]dec-10-il)-4-[(2-metil-1-oxido-4-quinolinil)metoxi]benzamida

El compuesto 22e (20 mg, 0,45 mmol) se trató y  $\text{NaHCO}_3$  (155 mg, 1,84 mmol) en 2 ml de MeOH y 0,5 ml de agua con Oxone<sup>®</sup> (90 mg, 0,146 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante una noche. La reacción se filtró y el filtrado se purificó por HPLC de fase inversa para dar 9,6 mg de 36 (rendimiento del 46%). EM encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 461$ .

### Ejemplo 37

25 (*cis,trans*)-*N*-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]dec-10-il)-4-[(2,3,5-trimetil-4-piridinil)metil]benzamida

El compuesto 22e (32 mg, 0,071 mmol) se disolvió en 1 ml de DMSO y se trató con diisopropiletilamina (62  $\mu$ l, 0,355), BOP (32 mg, 0,071 mmol) y ácido 4-[(2,3,5-trimetil-4-piridinil)metil]benzoico (18 mg, 0,071 mmol). La reacción se agitó durante una noche y después se extrajo en  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se purificaron por HPLC de fase inversa para dar 7 mg de un solo diastereoisómero en forma de una sal TFA (rendimiento del 18%). EM encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 423$ .

### Ejemplo 38

(*cis,trans*)-*N*-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]dec-10-il)-4-[(2-(metiltio)-1*H*-benzoimidazol-1-il)metil]benzamida

40 El compuesto 22d (101 mg, 0,338 mmol) se disolvió en 1 ml de DMSO y se trató con diisopropiletilamina (294  $\mu$ l, 1,69 mmol), BOP (150 mg, 0,338 mmol) y ácido 4-[(2-metiltio)-1*H*-benzoimidazol-1-il)metil]benzoico (101 mg, 0,338 mmol). La reacción se agitó durante una noche y después se extrajo en  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se purificaron por HPLC de fase inversa para dar 98 mg de una mezcla diastereomérica 3:2 (rendimiento del 62%). EM encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 466$ .

### Ejemplo 39

50 (*cis,trans*)-*N*-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]dec-10-il)-4-[(2-metil-1*H*-indol-1-il)-metil]benzamida

El compuesto 22d (8 mg, 0,026 mmol) se disolvió en 1 ml de DMSO y se trató con diisopropiletilamina (23  $\mu$ l, 0,13), BOP (12 mg, 0,026 mmol) y ácido 4-[(2-metil-1*H*-indol-1-il)metil]benzoico (7 mg, 0,026 mmol). La reacción se agitó durante una noche y después se extrajo en  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se purificaron por HPLC de fase inversa para dar 3 mg de una mezcla diastereomérica 3:2 en forma de una sal TFA (rendimiento del 27%). EM encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 461$ .

### Ejemplo 40

(*cis,trans*)-4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4*H*-1,4-benzotiazin-4-il)metil]-*N*-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]dec-10-il)benzamida

65 El compuesto 22d (97 mg, 0,325 mmol) se disolvió en 1 ml de DMSO y se trató con diisopropiletilamina (283  $\mu$ l, 1,63 mmol), BOP (144 mg, 0,325 mmol) y ácido 4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4*H*-1,4-benzotiazin-4-il)metil]benzoico (103 mg, 0,325 mmol). La reacción se agitó durante una noche y después se extrajo en  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, se concentraron en un evaporador

## ES 2 333 412 T3

rotatorio y se purificaron por HPLC de fase inversa para dar 37 mg de una mezcla diastereomérica 3:2 en forma de una sal TFA (rendimiento del 19%). EM encontrado:  $(M+H)^+ = 485$ .

### 5 Ejemplo 41

*(cis,trans)-N-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]dec-10-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]bencenosulfonamida*

10 El compuesto 22d (56 mg, 0,19 mmol) se disolvió en 1 ml de DMF y se trató con diisopropiletilamina (325  $\mu$ l, 1,9 mmol) y sal HCl de cloruro de [(2-metil-4-quinolinil)metoxi]bencenosulfonilo (130 mg, 0,19 mmol). La reacción se agitó a ta durante una noche y después se extrajo en  $KH_2PO_4$  sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se purificaron por HPLC de fase inversa para dar 6 mg el producto sulfonamida en forma de un solo diastereoisómero B y 10 mg de mezcla 2:1 de diastereómeros A y B ambos en forma de unas sales TFA. EM encontrado:  $(M+H)^+ = 497$ .

15

### Ejemplo 43

20 *9-[2-({4-[2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil}amino)-2-oxoetil]-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]nonano-7-carboxilato de (cis,trans)-terc-butilo*

(43a) Una solución de 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de t-butilo (3,0 g, 17,7 mmol) se disolvió en 200 ml de  $CHCl_3$  y se trató con ácido m-cloroperbenzoico (9,2 g, 53,1 mmol). La reacción se agitó a ta durante una noche y después se extrajo en NaOH 1 N tres veces con  $CHCl_3$ . Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice para dar 2,0 g (rendimiento del 61%) del epóxido 43a. EM encontrado:  $(M+H)^+ = 186$ .

25

(43b) A una solución de compuesto 43a (1,0 g, 5,4 mmol) en 15 ml de éter a 0°C se le añadió gota a gota una solución de bromuro de alil magnesio en 10 ml de éter. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a ta y después se interrumpió con agua. El residuo extraído en agua tres veces con éter se separó y la fase orgánica se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró en el evaporador rotatorio. El compuesto 43b se llevó a la siguiente etapa sin purificación.

30

(43c) Una solución de 43b y peryodinano de Dess-Martin (1,8 g, 4,24 mmol) en 50 ml de  $CH_2Cl_2$  se agitó durante una noche. La reacción se extrajo en  $NaHCO_3$  sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron, se concentraron en el evaporador rotatorio y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice para dar 767 mg (rendimiento del 63%) de la cetona 43c.

35

(43d) El compuesto 43c (350 mg, 1,55 mmol) se disolvió en 50 ml de  $CH_2Cl_2$  y se enfrió a -78°C. Se pasó a través una corriente de ozono durante 15 min seguido de una corriente de  $N_2$  durante 30 min. Se añadió trifenilfosfina (447 mg, 1,7 mmol) y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró en el evaporador rotatorio y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 260 mg (rendimiento del 74%) del aldehído 43d.

40

(43e) El compuesto 43d (260 mg, 1,14 mmol) se disolvió en 10 ml de t-BuOH, 10 ml de agua y 10 ml de 2-metil-2-butenol y se enfrió a 0°C. Se añadieron clorito sódico (721 mg, 5,7 mmol) y dihidrogenofosfato sódico monohidrato (925 mg, 6,7 mmol) y se agitó durante 2 h. La reacción se extrajo en  $KH_2PO_4$  sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron en el evaporador rotatorio para dar un rendimiento cuantitativo del ácido que se usó sin purificación adicional.

45

(43f) Una solución de 43e (277 mg, 1,14 mmol) se disolvió en 10 ml de DMSO y se trató con trietilamina (1,0 ml, 7,2 mmol), PyBOP (884 mg, 1,7 mmol) y sal bis-HCl de 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]anilina (573 mg, 1,7 mmol). La reacción se agitó durante una noche y después se extrajo en  $KH_2PO_4$  sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice para dar 360 mg del producto 43f (rendimiento del 65%). EM encontrado:  $(M+H)^+ = 490$ .

50

(43f) La cetona 43f (360 mg, 0,74 mmol) se disolvió en 15 ml de 2:1 de EtOH/agua y se trató con carbonato de amonio (711 mg, 7,4 mmol) y cianuro potásico (100 mg, 1,52 mmol). La reacción se calentó en un baño de aceite a 65°C durante 24 h. El EtOH se retiró con un evaporador rotatorio y el residuo se extrajo en HCl dil. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía de fase inversa para dar 43f en forma de una sal TFA. EM encontrado:  $(M+H)^+ = 560$ .

60

### Ejemplo 44

*(cis,trans)-2-(2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il)-N-{4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil}acetamida*

65

(44) El compuesto 43f (90 mg {en bruto}, 0,16 mmol) se agitó durante 1 h en TFA/ $CH_2Cl_2$  (1:1,5 ml), se concentró en un evaporador rotatorio y se purificó por cromatografía de fase inversa para dar el compuesto 44 en forma de una sal bis de TFA. EM encontrado:  $(M+H)^+ = 460$ .

## ES 2 333 412 T3

### Ejemplo 45

9-({4-[2-metil-4-quinolinil]metoxi]benzoilo}amino)-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]nonano-7-carboxilato de (cis,trans)-terc-butilo

(45a) Una mezcla de compuesto 43a (26,0 g, 141 mmol), azida sódica (43,9 g, 676 mmol) y cloruro de amonio (37,6 g, 704 mmol) en 200 ml de agua y 200 ml de MeOH se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado y se concentró en un evaporador rotatorio para dar 23,25 g (rendimiento del 84%) del azido alcohol 45a.

(45b) Una solución de 45a (23,25 g, 69,8 mmol) en 200 ml de MeOH se puso en una botella Parr con Pd(OH)<sub>2</sub> al 20% (2,0 g) y se hidrogenó a 344,74 kPa (50 psi) de H<sub>2</sub> durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado y se concentró en un evaporador rotatorio para dar 19,9 g (rendimiento del 70%) del amino alcohol 45b.

(45c) Una solución de 45b (3,0 g, 14,8 mmol) y diisopropilamina (7,75 ml, 44,5 mmol) en 8 ml de DMF se trató con cloruro de 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoilo (5,68 g, 16,3 mmol). La reacción se agitó a ta durante una noche y después se extrajo en salmuera tres veces con EtOAc. La fase orgánica se lavó dos veces con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> sat. y dos veces agua. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio para dar 7,0 g de 45c (rendimiento del 93%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 464.

(45d) A una solución 2 M de cloruro de oxalilo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7,0 ml, 14 mmol) a -78°C se le añadió gota a gota DMSO (2,0 ml, 28 mmol). Después de 15 min, se añadió gota a gota amino alcohol 45c (6,0 g, 16,9 mmol) en 80 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/THF (1:1) seguido de la adición gota a gota de trietilamina (8,8 ml, 63,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> sat., se separó y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró en el evaporador rotatorio. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice para dar 3,6 g de 45d (rendimiento del 60%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 476.

(45e) La cetona 45d (3,6 g, 7,6 mmol) se disolvió en 60 ml de 2:1 de EtOH/agua y se trató con carbonato de amonio (7,3 g, 76 mmol) y cianuro potásico (1,0 mg, 15,2 mmol). La reacción se calentó en un baño de aceite a 65°C durante 24 h. El EtOH se retiró con un evaporador rotatorio y el residuo se extrajo en HCl dil. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar 2,47 g de la hidantoína. Una porción del compuesto 45e (80 mg, 0,12 mmol) se purificó por cromatografía de fase inversa para dar 20 mg de la hidantoína 45e (rendimiento del 25%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 546.

### Ejemplo 46

(cis,trans)-N-(2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida

(46) El compuesto 45e (2,0 mg, 3,66 mmol) se agitó durante 1 h en TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1, 50 ml) y se concentró en un evaporador rotatorio para dar 2,5 g de la hidantoína 46 (rendimiento del 100%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 446.

### Ejemplos 47

(cis,trans)-N-[7-acetil-(2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida

(47) A una solución de compuesto 45e (88 mg, 0,13 mmol) y trietilamina (0,1 ml, 0,72 mmol) en DCM se le añadió anhídrido acético (0,03 ml, 0,32 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. Se le añadieron 10 ml de solución de NaHCO<sub>3</sub> al 10% y se agitó a 60°C durante 1 h. El residuo se extrajo en KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se purificaron por cromatografía de fase inversa para dar 5 mg de hidantoína 47 (rendimiento del 6,4%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 488.

### Ejemplo 48

(cis,trans)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]-N-[7-(metilsulfonyl)-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]-benzamida

(48) A una solución de compuesto 45e (88 mg, 0,13 mmol) y trietilamina (0,1 ml, 0,72 mmol) en DCM se le añadió anhídrido metanosulfónico (45 mg, 0,26 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. A la solución, se le añadieron 10 ml de solución de NaHCO<sub>3</sub> al 10% y se agitó a 60°C durante 1 h. El residuo se extrajo en KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se purificaron por cromatografía de fase inversa para dar 6 mg de hidantoína 47 (rendimiento del 7,2%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 524.

## ES 2 333 412 T3

### Ejemplo 49

4-[[9-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo]amino]-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-7-il]carbonil)-1-piperidincarboxilato de (cis,trans)-terc-butilo

(49) Una mezcla de compuesto 45e (67 mg, 0,10 mmol), BOP (66 mg, 0,15 mmol), ácido t-butoxicarbonilisonipe-cótico (34 mg, 0,15 mmol) y carbonato de cesio (325 mg, 1,0 mmol) en 2 ml de DMF se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía de fase inversa para dar la hidantoína 49 (rendimiento del 38%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup>=658.

### Ejemplo 50

(cis,trans)-N-[2,4-dioxo-7-(4-piperidinilcarbonil)-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida

(50) El compuesto 49 (15 mg, 0,023 mmol) se agitó durante 1 h en TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1,2 ml) y se concentró en un evaporador rotatorio para dar la hidantoína 50 (rendimiento del 100%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 557.

### Ejemplos 51

(cis,trans)-N-[7-isonicotinoil-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida

(51) Una mezcla de compuesto 45e (67 mg, 0,10 mmol), BOP (66 mg, 0,15 mmol), ácido isonicotínico (18 mg, 0,15 mmol) y carbonato de cesio (325 mg, 1,0 mmol) en 2 ml de DMF se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía de fase inversa para dar la hidantoína 51 (rendimiento del 54%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 551.

### Ejemplos 52

(cis,trans)-N-[2,4-dioxo-7-(fenoxiacetil)-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida

(52) Una mezcla de compuesto 45e (67 mg, 0,10 mmol), BOP (66 mg, 0,15 mmol), ácido fenoxiacético (23 mg, 0,15 mmol) y carbonato de cesio (325 mg, 1,0 mmol) en 2 ml de DMF se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía de fase inversa para dar la hidantoína 49 (rendimiento del 23%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 580.

### Ejemplo 53

((cis,trans)-N-[7-(3-metilbutanoil)-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida

(53) Una mezcla de compuesto 45e (67 mg, 0,10 mmol), BOP (66 mg, 0,15 mmol), ácido isovalérico (14 µl, 0,15 mmol) y carbonato de cesio (325 mg, 1,0 mmol) en 2 ml de DMF se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía de fase inversa para dar la hidantoína 53 (rendimiento del 28%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 530.

### Ejemplo 54

(cis,trans)-N-[2,4-dioxo-7-(3-piridinilcarbonil)-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida

(54) Una mezcla de compuesto 45e (67 mg, 0,10 mmol), BOP (66 mg, 0,15 mmol), ácido nicotínico (18 mg, 0,15 mmol) y carbonato de cesio (325 mg, 1,0 mmol) en 2 ml de DMF se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía de fase inversa para dar la hidantoína 54 (rendimiento del 46%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 551.

### Ejemplo 55

(cis,trans)-N-[7-isobutiril-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida

(55) Una mezcla de compuesto 45e (67 mg, 0,10 mmol), BOP (66 mg, 0,15 mmol), ácido isobutírico (14 µl, 0,15 mmol) y carbonato de cesio (325 mg, 1,0 mmol) en 2 ml de DMF se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía de fase inversa para dar la hidantoína 55 (rendimiento del 37%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 516.

## Ejemplos 56

*(cis,trans)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]-N-[7-(4-morfolinilacetil)-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]benzamida*

(56a) A una solución de morfolina (1,0 ml, 11,5 mmol) en 10 ml de THF se le añadió en porciones NaH (500 mg, 12,5 mmol). Después de que cesara el burbujeo, se añadió t-butilbromoacetato y la mezcla se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con agua y después se repartió entre EtOAc y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo en bruto se trató con TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1, 10 ml) durante 1 hora y después se concentró en un evaporador rotatorio para dar el ácido morfolinacético 56a que se usó sin purificación.

(56b) Una mezcla de compuesto 45e (67 mg, 0,10 mmol), BOP (66 mg, 0,15 mmol), ácido morfolinacético (56a) (22 mg, 0,15 mmol) y carbonato de cesio (325 mg, 1,0 mmol) en 2 ml de DMF se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía de fase inversa para dar la hidantoína 56 (rendimiento del 40%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 573.

## Ejemplo 57

*(cis,trans)-N-[2,4-dioxo-7-(3-piridinilmetil)-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida*

(57) Una mezcla de compuesto 45e (67 mg, 0,10 mmol), trietilamina (0,7 ml, 0,5 mmol) y 3-piridincarboxaldehído (18 mg, 0,15 mmol) en 5 ml de DCM se agitó durante 2 h. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (42 mg, 0,2 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. El residuo se repartió entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> sat. y la fase orgánica se lavó con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> sat. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se purificó por cromatografía de fase inversa para dar la hidantoína 57 (rendimiento del 28%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 537.

## Ejemplo 58

*(cis,trans)-N-[2,4-dioxo-7-(4-piridinilmetil)-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida*

(58) Una mezcla de compuesto 45e (67 mg, 0,10 mmol), trietilamina (0,7 ml, 0,5 mmol) y 4-piridincarboxaldehído (18 mg, 0,15 mmol) en 5 ml de DCM se agitó durante 2 h. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (42 mg, 0,2 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. El residuo se repartió entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> sat. y la fase orgánica se lavó con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> sat. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se purificó por cromatografía de fase inversa para dar la hidantoína 58 (rendimiento del 11%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 537.

## Ejemplo 59

*(cis,trans)-N-[(7-isopropil-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida*

(59) Una mezcla de compuesto 45e (67 mg, 0,10 mmol), trietilamina (0,7 ml, 0,5 mmol) y acetona (22 µl, 0,30 mmol) en 5 ml de DCM se agitó durante 2 h. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (42 mg, 0,2 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. El residuo se repartió entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> sat. y la fase orgánica se lavó con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> sat. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se purificó por cromatografía de fase inversa para dar la hidantoína 59 (rendimiento del 11%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 488.

## Ejemplo 60

*(cis,trans)-N-[(7-isobutil-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida*

(60) Una mezcla de compuesto 45e (67 mg, 0,10 mmol), trietilamina (0,7 ml, 0,5 mmol) e isobutilaldehído (16 µl, 0,15 mmol) en 5 ml de DCM se agitó durante 2 h. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (42 mg, 0,2 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. El residuo se repartió entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> sat. y la fase orgánica se lavó con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> sat. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se purificó por cromatografía de fase inversa para dar la hidantoína 60 (rendimiento del 14%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 502.

## ES 2 333 412 T3

### Ejemplo 61

9-({4-[2-metil-4-quinolinil]metil]benzoílo)amino)-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]nonano-7-carboxilato de (cis, trans)-terc-butilo

(61a) Una solución de 45b (4,0 g, 20 mmol), HATU (11,4 g, 30 mmol) y trietilamina (4,2 ml, 30 mmol) en 50 ml de DMF se trató con ácido 4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzoico (6,0 g, 21,7 mmol). La reacción se agitó durante una noche y después se extrajo en salmuera tres veces con EtOAc. La fase orgánica se lavó dos veces con  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  sat. y dos veces con agua. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio para dar 7,0 g de 61 a (rendimiento del 76%). EM encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 462$ .

(61b) Se añadió gota a gota DMSO (2,3 ml, 32,4 mmol) a una solución de cloruro de oxalilo 2 M en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8,0 ml, 16 mmol) a  $-78^\circ\text{C}$ . Después de 15 min, se añadió gota a gota el amino alcohol 61a (6,78 g, 14,7 mmol) en 80 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF}$  (1:1) seguido de la adición gota a gota de trietilamina (10,2 ml, 73 mmol). La mezcla de reacción se calentó a  $rt$  y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  sat., se separó y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró en el evaporador rotatorio. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice para dar 3,4 g de 61b (rendimiento del 50%). EM encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 460$ .

(61c) La cetona 61b (3,4 g, 7,4 mmol) se disolvió en 60 ml de 2:1 de EtOH/agua y se trató con carbonato de amonio (7,3 g, 76 mmol) y cianuro potásico (1,0 mg, 15,2 mmol). La reacción se calentó en un baño de aceite a  $65^\circ\text{C}$  durante 24 h. El EtOH se retiró con un evaporador rotatorio y el residuo se extrajo en  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron para dar 2,7 g de la hidantoína (rendimiento del 69%). EM encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 530$ .

(61d) Una porción del compuesto 61 c (74 mg, 0,14 mmol) se purificó por cromatografía de fase inversa para dar 15 mg de la hidantoína 61d en forma de una sal TFA (rendimiento del 25%). EM encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 530$ .

### Ejemplo 62

(cis,trans)-N-(2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzamida

(62) El compuesto 61c (2,3 g, 4,34 mmol) se agitó durante 1 h en TFA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1, 50 ml) y se concentró en un evaporador rotatorio para dar 2,6 g de hidantoína 62 (rendimiento del 91%). EM encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 430$ .

### Ejemplo 63

4-[[9-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzoílo]amino)-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-7-il]carbonil]-1-piperidin-carboxilato de (cis,trans)-terc-butilo

(63) Una mezcla de compuesto 62 (66 mg, 0,10 mmol), BOP (66 mg, 0,15 mmol), ácido t-butoxicarbonilisonipe-cotico (34 mg, 0,15 mmol) y carbonato de cesio (325 mg, 1,0 mmol) en 2 ml de DMF se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía de fase inversa para dar la hidantoína 63 (rendimiento del 32%). EM encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 641$ .

### Ejemplo 64

(cis,trans)-N-[2,4-dioxo-7-(4-piperidinilcarbonil)-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzamida

(64) El compuesto 63 (15 mg, 0,023 mmol) se agitó durante 1 h en TFA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1, 2 ml) y se concentró en un evaporador rotatorio para dar la hidantoína 64 (rendimiento del 100%). EM encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 541$ .

### Ejemplo 65

(cis,trans)-N-[7-isonicotinoil-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzamida

(65) Una mezcla de compuesto 62 (66 mg, 0,10 mmol), BOP (66 mg, 0,15 mmol), ácido isonicotínico (18 mg, 0,15 mmol) y carbonato de cesio (325 mg, 1,0 mmol) en 2 ml de DMF se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía de fase inversa para dar la hidantoína 65 (rendimiento del 33%). EM encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 535$ .

## ES 2 333 412 T3

### Ejemplo 66

*(cis,trans)-N-[2,4-dioxo-7-(fenoxiacetil)-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzamida*

(66) Una mezcla de compuesto 62 (66 mg, 0,10 mmol), BOP (66 mg, 0,15 mmol), ácido fenoxiacético (23 mg, 0,15 mmol) y carbonato de cesio (325 mg, 1,0 mmol) en 2 ml de DMF se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía de fase inversa para dar la hidantoína 66 (rendimiento del 53%). EM encontrado:  $(M+H)^+ = 564$ .

### Ejemplo 67

*((cis,trans)-N-[7-(3-metilbutanoil)-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzamida*

(67) Una mezcla de compuesto 62 (67 mg, 0,10 mmol), BOP (66 mg, 0,15 mmol), ácido isovalérico (14  $\mu$ l, 0,15 mmol) y carbonato de cesio (325 mg, 1,0 mmol) en 2 ml de DMF se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía de fase inversa para dar la hidantoína 67 (rendimiento del 32%). EM encontrado:  $(M+H)^+ = 514$ .

### Ejemplo 68

*(cis,trans)-N-[2,4-dioxo-7-(3-piridinilcarbonil)-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzamida*

(68) Una mezcla de compuesto 62 (66 mg, 0,10 mmol), BOP (66 mg, 0,15 mmol), ácido nicotínico (18 mg, 0,15 mmol) y carbonato de cesio (325 mg, 1,0 mmol) en 2 ml de DMF se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía de fase inversa para dar la hidantoína 68 (rendimiento del 16%). EM encontrado:  $(M+H)^+ = 535$ .

### Ejemplo 69

*((cis,trans)-N-[7-isobutiril-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzamida*

(69) Una mezcla de compuesto 62 (66 mg, 0,10 mmol), BOP (66 mg, 0,15 mmol), ácido isobutírico (14  $\mu$ l, 0,15 mmol) y carbonato de cesio (325 mg, 1,0 mmol) en 2 ml de DMF se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía de fase inversa para dar la hidantoína 69 (rendimiento del 49%). EM encontrado:  $(M+H)^+ = 500$ .

### Ejemplo 70

*(cis,trans)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]-N-[7-(4-morfolinilacetil)-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]benzamida*

(70) Una mezcla de compuesto 62 (67 mg, 0,10 mmol), BOP (66 mg, 0,15 mmol), ácido morfolinacético (56a) (22 mg, 0,15 mmol) y carbonato de cesio (325 mg, 1,0 mmol) en 2 ml de DMF se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía de fase inversa para dar la hidantoína 70 (rendimiento del 41%). EM encontrado:  $(M+H)^+ = 557$ .

### Ejemplo 71

*(cis,trans)-N-[2,4-dioxo-7-(3-piridinilmetil)-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzamida*

(71) Una mezcla de compuesto 62 (66 mg, 0,10 mmol), trietilamina (0,7 ml, 0,5 mmol) y 3-piridincarboxaldehído (18 mg, 0,15 mmol) en 5 ml de DCM se agitó durante 2 h. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (42 mg, 0,2 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. El residuo se repartió entre EtOAc y  $\text{NaHCO}_3$  sat. y la fase orgánica se lavó con  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  sat. La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se purificó por cromatografía de fase inversa para dar la hidantoína 71 (rendimiento del 11%). EM encontrado:  $(M+H)^+ = 521$ .

## ES 2 333 412 T3

### Ejemplo 72

(*cis,trans*)-*N*-[2,4-dioxo-7-(4-piridinilmetil)-1,3,7-triazaspiro[4.4]non-9-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzamida

5

(72) Una mezcla de compuesto 62 (66 mg, 0,10 mmol), trietilamina (0,7 ml, 0,5 mmol) y 4-piridincarboxaldehído (18 mg, 0,15 mmol) en 5 ml de DCM se agitó durante 2 h. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (42 mg, 0,2 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. El residuo se repartió entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> sat. y la fase orgánica se lavó con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> sat. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se purificó por cromatografía de fase inversa para dar la hidantoína 72 (rendimiento del 13%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 521.

10

### Ejemplo 73

15 (*cis,trans*)-*N*-[(7-isopropil-2,4-dioxo-1,3,7-triazaspiro[4.4]non-9-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzamida

(73) Una mezcla de compuesto 62 (66 mg, 0,10 mmol), trietilamina (0,7 ml, 0,5 mmol) y acetona (22  $\mu$ l, 0,30 mmol) en 5 ml de DCM se agitó durante 2 h. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (42 mg, 0,2 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. El residuo se repartió entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> sat. y la fase orgánica se lavó con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> sat. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se purificó por cromatografía de fase inversa para dar la hidantoína 73 (rendimiento del 11%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 472.

20

### Ejemplo 74

25

(*cis,trans*)-*N*-[(7-isobutil-2,4-dioxo-1,3,7-triazaspiro[4.4]non-9-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzamida

(74) Una mezcla de compuesto 45e (66 mg, 0,10 mmol), trietilamina (0,7 ml, 0,5 mmol) e isobutilaldehído (16  $\mu$ l, 0,15 mmol) en 5 ml de DCM se agitó durante 2 h. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (42 mg, 0,2 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. El residuo se repartió entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> sat. y la fase orgánica se lavó con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> sat. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se purificó por cromatografía de fase inversa para dar la hidantoína 74 (rendimiento del 21%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 486.

30

### Ejemplo 75

35

9-([4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]benzoílo]amino)-2,4-dioxo-1,3,7-triazaspiro[4.4]nonano-7-carboxilato de (*cis,trans*)-*tert*-butilo

(75a) Una solución de 45b (3,5 g, 17 mmol), PyBOP (13,0 g, 25 mmol) y trietilamina (3,5 ml, 25 mmol) en 50 ml de DMF se trató con ácido 4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]benzoico (5,45 g, 17 mmol). La reacción se agitó durante una noche y después se extrajo en salmuera tres veces con EtOAc. La fase orgánica se lavó dos veces con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> sat. y dos veces con agua. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio para dar 6,7 g de 75a (rendimiento del 77%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 502.

45

(75b) A una solución 2 M de cloruro de oxalilo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8,0 ml, 16 mmol) a -78°C se le añadió gota a gota DMSO (2,3 ml, 32,4 mmol). Después de 15 min, se añadió gota a gota amino alcohol 75b (6,74 g, 13,4 mmol) en 80 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/THF (1:1) seguido de la adición gota a gota de trietilamina (10,2 ml, 73 mmol). La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y XH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> sat., se separó y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró en el evaporador rotatorio. El residuo se llevó a la siguiente etapa sin purificación. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 500.

50

(75c) La cetona 75b se disolvió en 60 ml de 2:1 de EtOH/agua y se trató con carbonato de amonio (7,3 g, 76 mmol) y cianuro potásico (1,0 mg, 15,2 mmol). La reacción se calentó en un baño de aceite a 65°C durante 24 h. El EtOH se retiró con un evaporador rotatorio y el residuo se extrajo en KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar 4,2 g de la hidantoína (rendimiento del 55%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 570.

55

(75d) Una porción del compuesto 75c (250 mg, 0,5 mmol) se purificó por cromatografía de fase inversa para dar 108 mg de la hidantoína 75d en forma de una sal TFA (rendimiento del 38%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 570.

60

65

## ES 2 333 412 T3

### Ejemplo 76

*(cis,trans)-4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]-N-(2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il)benzamida*

(76) El compuesto 75c (2,0 g, 3,5 mmol) se agitó durante 1 h en TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1, 50 ml) y se concentró en un evaporador rotatorio para dar 2,2 g de hidantoína 76 (rendimiento del 90%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 470.

### Ejemplo 77

*4-[[9-({4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]benzoílo}amino)-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-7-il]carbonil]-1-piperidincarboxilato de (cis,trans)-terc-butilo*

(77) Una mezcla de compuesto 76 (70 mg, 0,10 mmol), BOP (66 mg, 0,15 mmol), ácido t-butoxicarbonilisonipeptídico (34 mg, 0,15 mmol) y carbonato de cesio (325 mg, 1,0 mmol) en 2 ml de DMF se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía de fase inversa para dar la hidantoína 77 (rendimiento del 24%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 681.

### Ejemplo 78

*(cis,trans)-4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]-N-[2,4-dioxo-7-(4-piperidinilcarbonil)-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]benzamida*

(78) El compuesto 77 (15 mg, 0,023 mmol) se agitó durante 1 h en TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1,2 ml) y se concentró en un evaporador rotatorio para dar la hidantoína 78 (rendimiento del 100%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 581.

### Ejemplo 79

*(cis,trans)-4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]-N-[7-isonicotinoil-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]benzamida*

(79) Una mezcla de compuesto 76 (70 mg, 0,10 mmol), BOP (66 mg, 0,15 mmol), ácido isonicotínico (18 mg, 0,15 mmol) y carbonato de cesio (325 mg, 1,0 mmol) en 2 ml de DMF se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía de fase inversa para dar la hidantoína 79 (rendimiento del 43%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 575.

### Ejemplo 80

*(cis,trans)-4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]-N-[2,4-dioxo-7-(fenoxiacetil)-1,3,7-triaza-espiro[4.4]non-9-il]benzamida*

(80) Una mezcla de compuesto 76 (66 mg, 0,10 mmol), BOP (66 mg, 0,15 mmol), ácido fenoxiacético (23 mg, 0,15 mmol) y carbonato de cesio (325 mg, 1,0 mmol) en 2 ml de DMF se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía de fase inversa para dar la hidantoína 80 (rendimiento del 49%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 604.

### Ejemplo 81

*(cis,trans)-4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]-N-[7-(3-metilbutanoil)-2,4-dioxo-1,3,7-triaza-espiro[4.4]non-9-il]benzamida*

(81) Una mezcla de compuesto 76 (70 mg, 0,10 mmol), BOP (66 mg, 0,15 mmol), ácido isovalérico (14 µl, 0,15 mmol) y carbonato de cesio (325 mg, 1,0 mmol) en 2 ml de DMF se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía de fase inversa para dar la hidantoína 81 (rendimiento del 52%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 554.

## ES 2 333 412 T3

### Ejemplo 82

(*cis,trans*)-4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]-N-[2,4-dioxo-7-(3-piridinilcarbonil)-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]benzamida

(82) Una mezcla de compuesto 76 (66 mg, 0,10 mmol), BOP (66 mg, 0,15 mmol), ácido nicotínico (18 mg, 0,15 mmol) y carbonato de cesio (325 mg, 1,0 mmol) en 2 ml de DMF se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía de fase inversa para dar la hidantoína 82 (rendimiento del 56%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 575.

### Ejemplo 83

(*cis,trans*)-4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]-N-[7-isobutiril-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]benzamida

(83) Una mezcla de compuesto 76 (70 mg, 0,10 mmol), BOP (66 mg, 0,15 mmol), ácido isobutírico (14  $\mu$ l, 0,15 mmol) y carbonato de cesio (325 mg, 1,0 mmol) en 2 ml de DMF se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía de fase inversa para dar la hidantoína 83 (rendimiento del 54%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 540.

### Ejemplo 84

((*cis,trans*)-4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]-N-[7-(4-morfolinilacetil)-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]benzamida

(84) Una mezcla de compuesto 76 (70 mg, 0,10 mmol), BOP (66 mg, 0,15 mmol), ácido morfolinacético (56a) (22 mg, 0,15 mmol) y carbonato de cesio (325 mg, 1,0 mmol) en 2 ml de DMF se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía de fase inversa para dar la hidantoína 84 (rendimiento del 51%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 597.

### Ejemplo 85

(*cis,trans*)-4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]-N-[2,4-dioxo-7-(3-piridinilmetil)-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]benzamida

(85) Una mezcla de compuesto 76 (70 mg, 0,10 mmol), trietilamina (0,7 ml, 0,5 mmol) y 3-piridincarboxaldehído (18 mg, 0,15 mmol) en 5 ml de DCM se agitó durante 2 h. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (42 mg, 0,2 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. El residuo se repartió entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> sat. y la fase orgánica se lavó con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> sat. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se purificó por cromatografía de fase inversa para dar la hidantoína 85 (rendimiento del 35%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 561.

### Ejemplo 86

(*cis,trans*)-4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]-N-[2,4-dioxo-7-(4-piridinilmetil)-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]benzamida

(86) Una mezcla de compuesto 76 (70 mg, 0,10 mmol), trietilamina (0,7 ml, 0,5 mmol) y 4-piridincarboxaldehído (18 mg, 0,15 mmol) en 5 ml de DCM se agitó durante 2 h. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (42 mg, 0,2 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. El residuo se repartió entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> sat. y la fase orgánica se lavó con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> sat. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se purificó por cromatografía de fase inversa para dar la hidantoína 86 (rendimiento del 34%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 561.

### Ejemplo 87

(*cis,trans*)-4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]-N-(7-isopropil-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il)benzamida

(87) Una mezcla de compuesto 76 (70 mg, 0,10 mmol), trietilamina (0,7 ml, 0,5 mmol) y acetona (22  $\mu$ l, 0,30 mmol) en 5 ml de DCM se agitó durante 2 h. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (42 mg, 0,2 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. El residuo se repartió entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> sat. y la fase orgánica se lavó con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> sat. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se purificó por cromatografía de fase inversa para dar la hidantoína 87 (rendimiento del 22%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 512.

## Ejemplo 88

(*cis,trans*)-4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]-N-(7-isobutil-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il)benzamida

- 5 (88) Una mezcla de compuesto 76 (70 mg, 0,10 mmol), trietilamina (0,7 ml, 0,5 mmol) e isobutilaldehído (16  $\mu$ l, 0,15 mmol) en 5 ml de DCM se agitó durante 2 h. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (42 mg, 0,2 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. El residuo se repartió entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> sat. y la fase orgánica se lavó con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> sat. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se purificó por cromatografía de fase inversa para dar la hidantoína 88 (rendimiento del 43%). EM encontrado; (M+H)<sup>+</sup> = 526.

## Ejemplo 89

- 15 9-[(4-[(2-isopropil-1H-benzoimidazol-1-il)]metil]benzoílo)amino]-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]nonano-7-carboxilato de (*cis,trans*)-terc-butilo

- (89a) Una solución de 45b (202 mg, 1,0 mmol), PyBOP (780 mg, 1,5 mmol) y trietilamina (0,2 ml, 1,4 mmol) en 5 ml de DMF se trató con ácido 4-[(2-isopropil-1H-benzoimidazol-1-il)]metil]benzoico (5,68 g, 16,3 mmol). La reacción se agitó a ta durante una noche y después se extrajo en salmuera tres veces con EtOAc. La fase orgánica se lavó dos veces con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> sat. y 2 veces con agua. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo en bruto se llevó a la siguiente etapa. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 477.

- 25 (89b) A una solución de 89a en 10 ml de DCM se le añadió peryodinano de Dess-Martin (1,0 g, 2,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche y después se extrajo en NaHCO<sub>3</sub> sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se cromatografiaron sobre gel de sílice para dar 120 mg de 89b (rendimiento del 25%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 500.

- 30 (89c) La cetona 89b (120 mg, 0,25 mmol) se disolvió en 3 ml de 2:1 de EtOH/agua y se trató con carbonato de amonio (135 mg, 1,4 mmol) y cianuro potásico (18 mg, 0,28 mmol). La reacción se calentó en un baño de aceite a 65°C durante 24 h. El EtOH se retiró con un evaporador rotatorio y el residuo se extrajo en HCl dil. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía de fase inversa para dar 10 mg de la hidantoína 89c en forma de una sal TFA (rendimiento del 5,7%).  
35 EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 547.

## Ejemplo 90

- 40 (*cis,trans*)-N-[2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]-4-[(2-isopropil-1H-benzoimidazol-1-il)]metil]benzamida

(90) Se agitó compuesto 89c (15 mg, 0,027 mmol) durante 1 h en TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1, 1 ml) y se concentró en un evaporador rotatorio para dar 15 mg de hidantoína 90 (rendimiento del 71%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 447.

## Ejemplo 91

9-[(4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil)sulfonyl]amino]-[2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]nonano-7-il]-carboxilato de (*cis,trans*)-terc-butilo

- 50 (91a) Una solución de 45b (172 mg, 0,85 mmol) se disolvió en 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 1 ml de DMSO y se trató con trietilamina (0,25 ml, 1,8 mmol), DMAP (104 mg, 0,85 mmol) y sal HCl de cloruro de [(2-metil-4-quinolinil)metoxi]bencenosulfonilo (345 mg, 0,90 mmol). La reacción se agitó a ta durante una noche y después se extrajo en NaHCO<sub>3</sub> sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio para dar el producto sulfonamida 91a que se usó sin purificación. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 514.

- (91b) A una solución de 89a en 10 ml de DCM se le añadió peryodinano de Dess-Martin (1,0 g, 2,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche y después se extrajo en NaHCO<sub>3</sub> sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se cromatografiaron sobre gel de sílice para dar 25 mg de 91b (rendimiento del 5,7%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 512.

- (91c) La cetona 91b (25 mg, 0,05 mmol) se disolvió en 3 ml de 2:1 de EtOH/agua y se trató con carbonato de amonio (48 mg, 0,5 mmol) y cianuro potásico (7,0 mg, 0,1 mmol). La reacción se calentó en un baño de aceite a 65°C durante 24 h. El residuo se acidificó con TFA y se purificó por cromatografía de fase inversa para dar 10 mg de la hidantoína 91 c en forma de una sal TFA (rendimiento del 29%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 582.

## ES 2 333 412 T3

### Ejemplo 92

*(cis,trans)-N-[2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]bencenosulfonamida*

- 5 (92) El compuesto 91c (4,0 mg, 0,0057 mmol) se agitó durante 1 h en TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1,1 ml) y se concentró en un evaporador rotatorio para dar 4 mg de hidantoína 92 (rendimiento del 100%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 482.

### Ejemplo 93

10

*9-[(4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo)amino)metil]-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]nonano-7-carboxilato de (cis,trans)-terc-butilo*

- 15 (93a) Una mezcla de compuesto 43a (1,66 g, 8,97 mmol), cianuro potásico (3,0 g, 45,7 mmol) y cloruro de amonio (2,4 g, 44,9 mmol) en 25 ml de agua y 25 ml de MeOH se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se extrajo en salmuera tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio para dar 93a que se usó sin purificación.

- 20 (93b) Una solución de 93a en 50 ml de MeOH se puso en una botella Parr con PtO<sub>2</sub> (200 mg) y se hidrogenó a 344,74 kPa (50 psi) de H<sub>2</sub> durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado y se concentró en un evaporador rotatorio para dar el amino alcohol 93b.

- 25 (93c) A 93b en bruto en una mezcla de 20 ml de NaHCO<sub>3</sub> al 10% y 20 ml de DCM se le añadió sal HCl de cloruro de 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo (700 mg, 2,0 mmol). Después de agitar durante 2 h, la reacción se extrajo con NaHCO<sub>3</sub> y 3 veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se concentraron y purificaron por cromatografía sobre gel de sílice para dar 125 mg (rendimiento del 4%) del producto amida. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 492.

- 30 (93d) A una solución de 93c en 10 ml de DCM se le añadió peryodinano de Dess-Martin (424 mg, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche y después se extrajo en NaHCO<sub>3</sub> sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio para dar la cetona 93d. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 490.

- 35 (93e) La cetona 93d se disolvió en 15 ml de 2:1 de EtOH/agua y se trató con carbonato de amonio (240 mg, 2,5 mmol) y cianuro potásico (33 mg, 0,5 mmol). La reacción se calentó en un baño de aceite a 65°C durante 24 h. El EtOH se retiró con un evaporador rotatorio y el residuo se extrajo en KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se purificaron por cromatografía de fase inversa hasta dar 108 mg de la hidantoína 93e en forma de una sal TFA (rendimiento del 77%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 560.

40

### Ejemplos 94

*(cis,trans)-N-[2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]metil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida*

45

- (94) El compuesto 93e (7 mg, 0,013 mmol) se agitó durante 1 h en TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1, 1 ml) y se concentró en un evaporador rotatorio para dar 7 mg de hidantoína 94 (rendimiento del 40%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 460.

### Ejemplos 95

*9-[(4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzoílo)amino)metil]-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]nonano-7-carboxilato de (cis,trans)-terc-butilo*

- 55 (95a) Una solución de 93b (264 mg, 1,2 mmol) se disolvió en 10 ml de DMF y se trató con trietilamina (0,35 ml, 2,5 mmol), BOP (664 mg, 1,5 mmol) y ácido 4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzoico (416 mg, 1,5 mmol). La reacción se agitó durante una noche y después se extrajo en KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio para dar el producto 95a que se llevó a la siguiente etapa sin purificación. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 476.

60

- (95b) A una solución de 95a en 50 ml de DCM se le añadió peryodinano de Dess-Martin (1,5 g, 3,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche y después se extrajo en NaHCO<sub>3</sub> sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice para dar 72 mg de cetona 95b (rendimiento del 12,6%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 474.

65

- (95c) La cetona 95b (72 mg, 0,152 mmol) se disolvió en 15 ml de 2:1 de EtOH/agua y se trató con carbonato de amonio (144 mg, 1,5 mmol) y cianuro potásico (20 mg, 0,3 mmol). La reacción se calentó en un baño de aceite a

65°C durante 24 h. El EtOH se retiró con un evaporador rotatorio y el residuo se extrajo en  $\text{RH}_2\text{PO}_4$  sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se purificaron por cromatografía de fase inversa hasta dar 7 mg de la hidantoína 95c en forma de una sal TFA (rendimiento del 7%). EM encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 544$ .

#### Ejemplo 96

9-[(4-[(2-isopropil-1H-benzoimidazol-1-il)metil]benzoílo)amino)metil]-2,4-dioxo-1,3,7-triaza-espiro[4.4]nonano-7-carboxilato de (cis,trans)-terc-butilo

(96a) Una solución de 93b (216 mg, 1,0 mmol) se disolvió en 10 ml de DMF y se trató con trietilamina (0,4 ml, 2,9 mmol), BOP (800 mg, 1,8 mmol) y ácido 4-[(2-isopropil-1H-benzoimidazol-1-il)metilbenzoico (310 mg, 1,05 mmol). La reacción se agitó durante una noche y después se extrajo en  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio para dar el producto 96a que se llevó a la siguiente etapa sin purificación. EM encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 494$ .

(96b) A una solución de 96a en 50 ml de DCM se le añadió peryodinano de Dess-Martin (1,2 g, 2,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche y después se extrajo en  $\text{NaHCO}_3$  sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice para dar 85 mg de cetona 96b (rendimiento del 17%). EM encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 492$ .

(96c) La cetona 96b (85 mg, 0,173 mmol) se disolvió en 15 ml de 2:1 de EtOH/agua y se trató con carbonato de amonio (163 mg, 1,7 mmol) y cianuro potásico (23 mg, 0,35 mmol). La reacción se calentó en un baño de aceite a 65°C durante 24 h. El EtOH se retiró con un evaporador rotatorio y el residuo se extrajo en  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se purificaron por cromatografía de fase inversa hasta dar 5 mg de la hidantoína 95c en forma de una sal TFA (rendimiento del 4,3%). EM encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 561$ .

#### Ejemplo 97

6-[(4-[2-metil-4-quinolinil]metoxi]benzoílo)amino)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (cis,trans)-terc-butilo

(97a) Se disolvió una solución de 1,2,3,6-tetrahidropiridina (2,65 g, 31,9 mmol), trietilamina (8,9 ml, 64 mmol) en 150 ml de MeCN y se trató con dicarbonato de t-butilo (8,35 g, 38,4 mmol) y DMAP (195 mg, 1,6 mmol). La reacción se agitó durante una noche a TA. El MeCN se retiró en un evaporador rotatorio y el residuo se extrajo en  $\text{NaHSO}_4$  al 10% tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se filtraron. El filtrado se trató con Amberlite CG-50 (R-COOH) durante 10 min, se filtró y después se trató con Amberlite-IR-45 (R- $\text{NH}_2$ ), se filtró y se concentró en un evaporador rotatorio para dar 5,7 g (rendimiento del 96%) de 97a. EM encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 184$ .

(97b) Una solución de 97a (5,67 g, 30,9 mmol) se disolvió en 200 ml de  $\text{CHCl}_3$  y se trató con ácido m-cloroperbenzoico (26,7 g, 155 mmol). La reacción se agitó a durante una noche y después se extrajo en NaOH 1 N tres veces con  $\text{CHCl}_3$ . Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio para dar 4,45 g (rendimiento del 72%) del epóxido 97b. EM encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 200$ .

(97c) Una mezcla de compuesto 97b (4,45 g, 22,3 mmol), azida sódica (7,26 g, 111,5 mmol) y cloruro de amonio (5,97 g, 111,5 mmol) en 500 ml de agua y 100 ml de MeOH se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se extrajo salmuera tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, se concentraron en el evaporador rotatorio y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice para dar una mezcla 4:1 de regioisómeros. 860 mg de 97c-1 4-azido-3-hidroxi-1-piperidina carboxilato de terc-butilo y 220 mg de 97c-2 3-azido-4-hidroxi-1-piperidina carboxilato de terc-butilo (rendimiento del 20%).

(97d) Una solución de 97c-2 (220 mg, 0,908 mmol) en 20 ml de MeOH se puso en una botella Parr con  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  al 20% (44 mg) y se hidrogenó a 344,74 kPa (50 psi) de  $\text{H}_2$  durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado y se concentró en un evaporador rotatorio para dar 187 mg (rendimiento del 97%) del amino alcohol 97d.

(97e) Una solución de 97d (187 mg, 0,865 mmol) en 4 ml de DCM y 4 ml de  $\text{NaHCO}_3$  al 10% se trató con cloruro de 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo (452 mg, 1,3 mmol). La reacción se agitó durante una noche y después se extrajo en salmuera tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice para dar 310 mg de 97e (rendimiento del 73%). EM encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 464$ .

## ES 2 333 412 T3

(97f) A una solución de 97e en 6 ml de DCM se le añadió peryodinano de Dess-Martin (669 mg, 1,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche y después se extrajo en  $\text{NaHCO}_3$  sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio para dar la cetona 96b (rendimiento del 17%). EM encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 562$ .

(97 g) La cetona 97f se disolvió en 8 ml 4:1 de EtOH/agua y se trató con carbonato de amonio (242 mg, 2,52 mmol) y cianuro potásico (83 mg, 1,26 mmol). La reacción se calentó en un baño de aceite a  $65^\circ\text{C}$  durante 24 h. El EtOH se retiró con un evaporador rotatorio y el residuo se extrajo en  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se purificaron por cromatografía de fase inversa hasta dar 140 mg de la hidantoína 97 g en forma de una sal TFA (rendimiento del 33%). EM encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 560$ .

### Ejemplo 98

*(cis,trans)-N-(2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-6-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida*

(98) El compuesto 97 g (11 mg, 0,016 mmol) se agitó durante 1 h en TFA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1, 5 ml) y se concentró en un evaporador rotatorio para dar 10 mg de hidantoína 98 (rendimiento del 91%). EM encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 460$ .

### Ejemplo 99

*(cis,trans)-N-[8-acetil-(2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-6-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida*

(99) Una mezcla de compuesto 98 (28 mg, 0,0416 mmol), BOP (28 mg, 0,0624 mmol), ácido acético (4 mg, 0,062 mmol) y carbonato de cesio (135 mg, 0,416 mmol) en 1 ml de DMF se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía de fase inversa para dar 6 mg de hidantoína 99 (rendimiento del 23%). EM encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 502$ .

### Ejemplo 100

*10-[2-({4-[2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil}amino)-2-oxoetil]-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.5]decano-7-carboxilato de (cis,trans)-terc-butilo*

(100a) Una solución de 97c-1 (860 mg, 3,55 mmol) en 20 ml de MeOH se puso en una botella Parr con  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  al 20% (172 mg) y se hidrogenó a 344,74 kPa (50 psi) de  $\text{H}_2$  durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado y se concentró en un evaporador rotatorio para dar 767 mg (rendimiento del 100%) del aminoalcohol 100a.

(100b) Una solución de 100a (767 mg, 3,55 mmol) en 15 ml de DCM y 15 ml de  $\text{NaHCO}_3$  al % se trató con cloruro de 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo (1,85 g, 5,33 mmol). La reacción se agitó durante una noche y después se extrajo en salmuera tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice para dar 610 mg de 100b (rendimiento del 35%). EM encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 492$ .

(100c) A una solución de 100b se le añadió peryodinano de Dess-Martin (1,32 g, 3,1 mmol) (610 mg, 1,24 mmol) en 10 ml de DCM. La mezcla de reacción se agitó durante una noche y después se extrajo en  $\text{NaHCO}_3$  sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio para dar la cetona 100c que se usó sin purificación. EM encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 562$ .

(100d) La cetona 100c se disolvió en 15 ml 4:1 de EtOH/agua y se trató con carbonato de amonio (476 mg, 4,96 mmol) y cianuro potásico (162 mg, 2,48 mmol). La reacción se calentó en un baño de aceite a  $65^\circ\text{C}$  durante 24 h. El EtOH se retiró con un evaporador rotatorio y el residuo se extrajo en  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  sat. tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice hasta dar 6 mg de la hidantoína 100d (rendimiento del 0,8%). EM encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 560$ .

### Ejemplo 101

*2-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-N-{4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil}acetamida*

Se calentaron ácido (+/-) hidantoin-5-acético (100 mg, 0,63 mmol) y sal bis-HCl de 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]-anilina (213 mg, 0,63 mmol) disponibles en el mercado en 1 ml de DMSO seco y se acoplaron usando el procedimiento de acoplamiento general A. Se purificó sobre gel de sílice usando MeOH al 5% en EtOAc para dar 116 mg (46%) de un sólido ceroso de color blanco. EM encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 406$ .

## ES 2 333 412 T3

### Ejemplo 102

*2-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-N-{4-[(2-isopropil-1H-benzoimidazol-1-il)metil]fenil}acetamida*

- 5 Se calentaron ácido (+/-)hidantoín-5-acético (11 mg, 0,07 mmol) y 4-[(2-isopropil-1H-benzoimidazol-1-il)metil]anilina (30 mg, 0,06 mmol) disponibles en el mercado en 1 ml de DMSO seco hasta que se disolvieron y se acoplaron usando El procedimiento de acoplamiento general A. Se purificó sobre gel de sílice usando MeOH al 5% en EtOAc para dar 22 mg (89%) de un sólido de color blanco. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 406.

10

### Ejemplo 103

*2-(4-metil-2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-N-{4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil}acetamida*

- 15 (103a) Se disolvió ácido (+/-)-2-amino-2-metil-pentanodioico (1,00 g, 6,8 mmol) disponible en el mercado en 10 ml de agua en ebullición y se trató en porciones con cianato potásico (1,20 g, 14,8 mmol). Después de 15 min, se añadió HCl ac. al 10% (15 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 30 min después de lo cual el disolvente se evaporó y el sólido de color blanco se filtró, se lavó con agua fría y se secó para dar 870 mg (75%) del derivado de hidantoína. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 173.

20

(103b) Se acoplaron ácido 5-metilhidantoín-5-acético (50 mg, 0,30 mmol) y sal bis-HCl de 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]-anilina (101 mg, 0,30 mmol) usando el procedimiento de acoplamiento general A para dar 20 mg (13%) del producto hidantoína. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 419.

25

### Ejemplo 104

*2-(4-metil-2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-N-(4-fenoxibencil)acetamida*

- 30 La hidantoína 103a (50 mg, 0,30 mmol) se acopló con 4-fenoxibencilamina usando el procedimiento de acoplamiento general A para dar 45 mg del producto hidantoína. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 354.

### Ejemplo 105

35

*2-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-N-(4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil)propanamida*

- (105a) Se convirtió ácido (+/-)-treo-2-amino-3-metil-butanodioico (1,00 g, 6,8 mmol) en la hidantoína usando el procedimiento idéntico al del ejemplo 103 para dar 36% de ácido 2-(4-hidantoínail)propiónico. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 173.

40

(105b) Se acoplaron ácido 2-(4-hidantoínail)propiónico (50 mg, 0,30 mmol) y sal bis-HCl de 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]-anilina (101 mg, 0,30 mmol) usando el procedimiento de acoplamiento general A para dar 20 mg (13%) del producto hidantoína. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 419.

45

### Ejemplo 106

*3-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-N-{4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil}propanamida*

50

(106) Se acopló ácido (+/-)-5-hidantoínapropiónico (Dakin; Am. Chem. J. 1910, 44, 49) (50 mg, 0,29 mmol) con sal bis-HCl de 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]-anilina (213 mg, 0,63 mmol) usando el procedimiento de acoplamiento general A para dar 58 mg (44%) del producto hidantoína. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 419.

55

### Ejemplo 107

*5-metil-5-[(4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil)sulfonil]metil]-2,4-imidazolidinadiona*

60

(107a) A una solución de 4-[(2-metil-4-quinolinil)-metoxi]bencenotiol (320 mg, 1,14 mmol) en una mezcla 5:7 de piridina/éter (1,2 ml) se le añadió cloroacetona (190 µl, 2,4 mmol) y la reacción se agitó durante 18 h. La reacción se extrajo en KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> sat. usando tres veces EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron sobre gel de sílice usando 1:1 de EtOAc/hexano. Se obtuvieron 196 mg (51%) del tioéter 107a. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 338.

65

(107b) El tioéter 107a (315 mg, 0,93 mmol) se convirtió en la hidantoína usando el procedimiento general D para dar 92 mg (24%) del producto 107b. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 408.

## ES 2 333 412 T3

(107c) El tioéter 107b (42 mg, 0,10 mmol) se disolvió en DCM/MeOH/H<sub>2</sub>O (2:2:0,6 ml) y se trató con Oxone® (282 mg, 0,46 mmol). Después de 3 h, la reacción se extrajo en NaHCO<sub>3</sub> sat. usando EtOAc x 4 y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron sobre gel de sílice usando MeOH al 2% en EtOAc. Se obtuvieron 36 mg (79%) del producto sulfona 107. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 440.

### Ejemplo 108

#### *N-[(4-metil-2,5-dioxo-4-imidazolidinil)metil]-4-fenoxibenzamida*

(108a) A una solución de ácido 4-fenoxibenzoico (1,0 g, 4,67 mmol) disponible en el mercado en 20 ml de THF seco se le añadió sal HCl de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (984 mg, 5,1 mmol). Después de 30 m, se añadió alil amina (800 mg, 14,0 mmol) seguido de 20 mg de DMAP. Después de 18 h, la reacción se concentró al vacío y se cromatografió sobre gel de sílice usando EtOAc al 33% en hexano para dar 595 mg (50%) de la alil amida. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 254.

(108b) A la N-alil-4-fenoxibenzamida 108a (298 mg, 1,18 mmol) en 5:1 de THF/agua (3,6 ml) se le añadieron PdCl<sub>2</sub> (21 mg, 0,11 mmol) y CuCl<sub>2</sub> dihidrato (40 mg, 0,24 mmol). Se pasó una corriente de O<sub>2</sub> a través de la solución que se calentó a 50°C durante 48 h. La reacción se enfrió, se extrajo en salmuera 3 veces con EtOAc y las fases orgánicas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un residuo que se purificó por HPLC para dar 93 mg (29%) de la cetona. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 270.

(108c) La cetona 108b (93 mg, 0,35 mmol) se sometió a las condiciones de Bucherer-Bergs del procedimiento general D. Se obtuvieron 117 mg (100%) de compuesto 108. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 340.

### Ejemplo 109

#### *N-[(4-metil-2,5-dioxo-4-imidazolidinil)metil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida*

(109a) Se preparó 5-(aminometil)-5-metilhidantoína usando el procedimiento de Stratford y Curley (J. Med. Chem. 1983,26, 1463-1469).

(109b) Se acopló 5-(aminometil)-5-metilhidantoína (64 mg, 0,36 mmol) con sal HCl de cloruro de 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo (186 mg, 0,53 mmol) en una mezcla de DCM (4 ml) y NaHCO<sub>3</sub> al 10% (2 ml) durante 3 h. La reacción se extrajo en NaHCO<sub>3</sub> sat./salmuera 3 veces con EtOAc, se secó MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por HPLC dio 10 mg (7%) de producto 109. EM encontrado:(M+H)<sup>+</sup> = 419.

### Ejemplo 110

#### *N-[(4-metil-2,5-dioxo-4-imidazolidinil)metil]-2-{4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil}acetamida*

La 5-(aminometil)-5-metilhidantoína (109a) (30 mg, 0,17 mmol) se acopló con ácido {4-[(2-metil-4-quinolinil)-metoxi]fenil}acético (46 mg, 0,15 mmol) usando el procedimiento de acoplamiento general B para dar 20 mg (24%) del producto hidantoína en forma de una sal TFA. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 433.

### Ejemplo 111

#### *N-[(4-metil-2,5-dioxo-4-imidazolidinil)metil]-4-{[2-(metiltio)-1H-benzoimidazol-1-il]metil}benzamida*

La 5-(aminometil)-5-metilhidantoína (109a) (55 mg, 0,31 mmol) se acopló con ácido 4-{[2-(metiltio)-1H-benziimidazol-1-il]metil}benzoico (108 mg, 0,37 mmol) usando procedimiento de acoplamiento general B para dar 50 mg (39%) del producto hidantoína en forma de una sal TFA. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 425.

### Ejemplo 112

#### *N-[(4-metil-2,5-dioxo-4-imidazolidinil)metil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]bencenosulfonamida*

La 5-(aminometil)-5-metilhidantoína (109a) (60 mg, 0,33 mmol) se acopló con sal HCl de cloruro de 4-[(2-metil-4-quinolinil)-metoxi]bencenosulfonilo (174 mg, 0,45 mmol) en una mezcla 1:1 de piridina/DMSO (2 ml) durante 18 h. Se extrajo en NaHCO<sub>3</sub> sat. tres veces con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron por HPLC para dar 5 mg (3%) de compuesto 112 en forma de una sal TFA. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 456.

## ES 2 333 412 T3

### Ejemplo 113

*N-[1-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)ciclopentil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida*

- 5 (113a) Se acopló 1-amino-1-hidroximetil-ciclopentano disponible en el mercado (1,0 g, 8,7 mmol) con ácido 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoico (2,3 g, 8,0 mmol) en 10 ml de DMF usando el procedimiento de acoplamiento general B para dar 320 mg (28%) de la amida 113a en forma de una sal TFA. EM encontrado:  $(M+H)^+ = 391$ .
- 10 (113b) A la sal TFA de la amida 113a (1,0 g, 1,98 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (1,26 g, 2,97 mmol) y la reacción se agitó durante 3 h. Se realizó un tratamiento extractivo en EtOAc y  $\text{NaHCO}_3$  sat. El producto en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice usando 1:1 de DCM/EtOAc para dar 660 mg (69%) del producto aldehído. EM encontrado:  $(M+H)^+ = 389$ .
- 15 (113c) El aldehído 113b (660 mg, 1,70 mmol) se sometió a las condiciones de Bucherer-Bergs del procedimiento general D. Se obtuvieron 480 mg (62%) de compuesto 113. EM encontrado:  $(M+H)^+ = 459$ .

### Ejemplo 114

20 *(cis,trans)-N-[1-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)etil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida*

- (114a) Se acopló 2-aminopropanol (1,00 g, 13,3 mmol) con ácido 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoico usando el procedimiento de acoplamiento general B y se realizó purificación cromatográfica en columna de gel de sílice con MeOH al 5%/DCM para dar 1,0 g (22%) de la amida 114a en forma de una sal TFA. EM encontrado:  $(M+H)^+ = 351$ .
- 25 (114b) A 114a (1,0 g, 2,85 mmol) en DCM (18 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (1,45 g, 2,85 mmol) y la reacción se agitó durante 2,5 h. El tratamiento extractivo en EtOAc y  $\text{NaHCO}_3$  sat. El producto en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice usando MeOH al 5%/DCM para dar 374 mg (38%) del producto aldehído. EM encontrado:  $(M+H)^+ = 348$ .
- 30 (114c) El aldehído 114b (1,00 g, 2,87 mmol) se sometió a las condiciones de Bucherer-Bergs del procedimiento general D. Se obtuvieron 800 mg (67%) de compuesto 114. EM encontrado:  $(M+H)^+ = 419$ .

### Ejemplo 115

*(cis,trans)-N-[1-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-2-(4-morfolinil)etil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida*

- 40 (115a) Se convirtió Boc-Ser-CHO (351 mg, 1,86 mmol, preparado usando el procedimiento de Hermkens y col., J. Org. Chem. 1990, 55, 3998-4006) en la hidantoína usando el procedimiento general D para dar 250 mg (52%) de 115a. EM encontrado:  $(M+H)^+ = 260$ .
- (115b) El alcohol 115a (250 mg, 0,97 mmol) se convirtió en el aldehído usando el mismo procedimiento que se ha usado para 113b para dar 115b (69%). EM encontrado:  $(M+H)^+ = 258$ .
- 45 (115c) El aldehído 115b (170 mg, 0,66 mmol) se disolvió en 2 ml de THF y se trató con morfolina (170 mg, 2,0 mmol) seguido de  $\text{NaCNBH}_3$  (42 mg, 0,66 mmol) y se agitó durante dos horas. La reacción se extrajo en salmuera tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH al 5% en DCM para dar 87 mg (40%) de producto. EM encontrado:  $(M+H)^+ = 329$ .
- 50 (115d) Al compuesto 115c (87 mg, 0,27 mmol) en 2 ml de MeOH se le añadió HCl 4 M en dioxano (1 ml). Después de 1 h, los disolventes se retiraron al vacío y la sal HCl del producto amina (35 mg, 0,13 mmol) se acopló con ácido 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoico (38 mg, 0,13 mmol) usando el procedimiento de acoplamiento general A para dar 30 mg (75%) del producto 115. EM encontrado:  $(M+H)^+ = 503$ .
- 55

### Ejemplo 116

60 *(cis,trans)-N-[1-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-2-metilpropil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida*

- Se convirtió Boc-Val-CHO (preparado usando el procedimiento de Moriwake y col. J. Org. Chem. 1989, 54, 4114-4120) en el producto final usando el procedimiento análogo a 115 para dar 23 mg del producto 116 en forma de una sal TFA. EM encontrado:  $(M+H)^+ = 447$ .
- 65

## ES 2 333 412 T3

### Ejemplo 117

*(cis,trans)-N-[1-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-3-metilbutil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida*

(117a) Se convirtió CBZ-Leu-CHO (1,68 g, 6,73 mmol; Misiti, D. Tetrahedron Lett. 1990, 50, 7359-7362) en la hidantoína usando procedimiento general D para dar 1,6 g (76%) de producto 117a. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 320.

(117b) Al compuesto 117a (100 mg, .31 mmol) disuelto en MeOH (5 ml) se le añadió Pd sobre carbono (15 mg, al 10% en peso) y la reacción se expuso a un globo cargado de hidrógeno durante 1 h. El catalizador se retiró por filtración y la solución se concentró para dar 54 mg (94%) de la amina 117b. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 186.

(117c) La amina 117b (27 mg, 0,15 mmol) se acopló con ácido 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoico (40 mg, 0,15 mmol) usando el procedimiento de acoplamiento general A para dar 28 mg (33%) del producto 117 en forma de una sal TFA. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 461.

### Ejemplo 118

*(cis,trans)-N-[ciclopentil(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)metil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida*

(118a) Se disolvieron éster de N-benciloxycarbonil-a-fosfonoglicinatrimitilo (5,00 g, 15,1 mmol) y ciclopentanona (1,27 g, 15,1 mmol) en DCM (10 ml) seguido de DBU (2,3 g, 15,1 mmol). Después de 3 h, la reacción se trató mediante extracción en salmuera tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron, se concentraron al vacío y se cromatografiaron sobre gel de sílice usando EtOAc al 30% en hexano para dar 890 mg (20%) del producto olefina 118a. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 290,-(118b). Se disolvió olefina 118a (890 mg, 3,1 mmol) en 5 ml de MeOH seguido de Pd sobre carbono (100 mg, al 10% en peso y Pd(OH)<sub>2</sub> (100 mg) y se hidrogenó a 379,21 kPa (379,21 kPa (55 psi)) durante 18 horas. La reacción se desgasificó con N<sub>2</sub>, se filtró a través de Celite y se concentró para dar 484 mg (100%) de la amina saturada 118b. La base libre se convirtió en la sal HCl con HCl/dioxano. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 158.

(118c) El éster metílico de la sal bis-HCl de 2-ciclopentilglicina 118a (340 mg, 1,76 mmol) se acopló con ácido 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoico (517 mg, 1,76 mmol) usando el procedimiento de acoplamiento general A. Se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 718 mg (33%) del producto 118c. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 432.

(118d) El éster metílico 118c (718 mg, 1,66 mmol) se disolvió en THF seco (5 ml), se trató con LiBH<sub>4</sub> (36 mg, 1,66 mmol) y se agitó durante 2 h. La reacción se trató mediante extracción en agua tres veces con EtOAc y las fases orgánicas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron, se concentraron al vacío y se cromatografiaron sobre gel de sílice usando MeOH al 10% en DCM para dar 660 mg (98%) del alcohol 118d. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 405.

(118e) El alcohol 118d (660 mg, 1,63 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) y se trató con peryodinano de Dess-Martin (660 mg, 1,56 mmol) durante 2 h. La reacción se cromatografió sobre gel de sílice usando MeOH al 5% en DCM para dar 470 mg (72%) del producto aldehído. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 403.

(118f) El aldehído 118e (45 mg, 0,11 mmol) se convirtió en la hidantoína usando el procedimiento general D para dar 15 mg (63%) de producto 118 en forma de una sal TFA. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 473.

### Ejemplo 119

*(cis,trans)-N-[1-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-2-feniletil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida*

(119a) Se oxidó CBZ-fenilalaninol disponible en el mercado (1,20 g, 4,23 mmol) a CBZ-Phe-CHO usando el procedimiento del peryodinano de Dess-Martin que se ha usado para 114b. El producto aldehído se convirtió en la hidantoína usando el procedimiento general D para dar el producto 119a en forma de una sal TFA. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 354.

(119b) Se desprotegió la hidantoína CBZ-protégida 119a usando el mismo procedimiento que durante 117b para dar una conversión del 100% en la amina 119b. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 220.

(119c) La amina 119b (18 mg, 0,08 mmol) se acopló con ácido 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoico (24 mg, 0,08 mmol) usando el procedimiento de acoplamiento general A para dar 21 mg (42%) del producto hidantoína en forma de una sal TFA. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 495.

## ES 2 333 412 T3

### Ejemplo 120

*(cis,trans)-N-[(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida*

(120a) Se condensó tetrahidro-4H-piran-4-ona (1,51 g, 15,1 mmol) con éster trimetílico de N-benciloxycarbonil- $\alpha$ -fosfona glicina (5,00 g, 15,1 mmol) usando el mismo procedimiento que se ha usado para 118a. Se obtuvieron 4,3 g (94%) del producto olefina. EM encontrado:  $(M+H)^+ = 307$ .

(120b, 120c) El tetrahidropirano 120a (4,3 g, 14,1 mmol) se hidrogenó usando el mismo procedimiento que se ha usado para 118b para dar 2,45 g (100%) del producto amina. Este material se acopló con ácido 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoico (4,14 g, 14,1 mmol) en 10 ml de DMF usando el procedimiento de acoplamiento general B y purificación en gel de sílice usando MeOH al 5% en DCM para dar 5,8 g (91%) de la amida 120c. EM encontrado:  $(M+H)^+ = 449$ .

(120d) El éster metílico 120c (2,24 g, 5,0 mmol) se disolvió en MeOH (20 ml), se enfrió a 0°C y se trató con borohidruro sódico (189 mg, 5 mmol) durante 3 h. Se realizó un tratamiento extractivo en agua tres veces con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera. Se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron, se concentraron al vacío y se cromatografiaron usando MeOH al 10% en DCM para dar 1,62 g (77%) del producto alcohol. EM encontrado:  $(M+H)^+ = 421$ .

(120e) El alcohol 120d (1,62 g, 4,0 mmol) se oxidó para dar el aldehído usando el procedimiento del peryodinano de Dess-martin usado para 114b para dar 480 mg (45%) del aldehído 120e. EM encontrado:  $(M+H)^+ = 419$ .

(120f) El producto aldehído (480 mg, 1,15 mmol) se convirtió en la hidantoína usando procedimiento general D para dar el producto 120 en forma de una sal TFA. Rendimiento no determinado. EM encontrado:  $(M+H)^+ = 489$ .

### Ejemplo 121

*4-[(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)(4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo)amino) metil]-1-piperidincarboxilato de (cis,trans)-terc-butilo*

(121a) Se condensó 4-oxo-piperidincarboxilato de t-butilo (6,0 g, 30 mmol) con éster trimetílico de N-benciloxycarbonil- $\alpha$ -fosfona glicina (10,9 g, 33 mmol) usando el mismo procedimiento que se ha usado para 118a. Se obtuvieron 11,4 g (94%) del producto olefina. EM encontrado:  $(M+H)^+ = 405$ .

(121b, 121c) La piperidina 121a (11,4 g, 28,2 mmol) se hidrogenó usando el mismo procedimiento que se ha usado para 118b para dar 6,4 g (83%) del producto amina 120b. EM encontrado:  $(M+H)^+ = 273$ . Este material se acopló con ácido 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoico (6,9 g, 23,5 mmol) en 20 ml de DMF usando el procedimiento de acoplamiento general B y purificación con gel de sílice usando MeOH al 5% en DCM para dar 11,4 g (89%) de la amida 121 c. EM encontrado:  $(M+H)^+ = 548$ .

(121d) El éster metílico 121c (14,0 g, 25,6 mmol) se disolvió en MeOH (50 ml) y se trató con borohidruro sódico (1,98 g, 52 mmol) durante 18 h. El mismo tratamiento que durante 120c para dar 9,8 g (74%) del producto alcohol. EM encontrado:  $(M+H)^+ = 520$ .

(121e) El alcohol 121 d (1,1 g, 2,1 mmol) se oxidó para dar el aldehído usando el usando el procedimiento del peryodinano de Dess-Martin que se ha usado para 114b para dar 864 mg (79%) del aldehído 121e. EM encontrado:  $(M+H)^+ = 419$ .

(121f) El aldehído 121e (864 mg, 1,67 mmol) se convirtió en la hidantoína usando el procedimiento general D para dar 563 mg (48%) de dos compuestos diastereoméricos 121 (isómero A y B) en forma de sus sales TFA. EM encontrado:  $(M+H)^+ = 588$ .

### Ejemplo 122

*(cis,trans)-N-[(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-(4-piperidinil)metil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida*

El compuesto 121 (52 mg, 0,88 mmol) se agitó en 1 ml de DCM y 1 ml de ácido trifluoroacético durante 1 h, se concentró al vacío y se purificó por HPLC para dar 26 mg (49%) de compuesto 122 en forma de una sal TFA. EM encontrado:  $(M+H)^+ = 489$ .

## Ejemplo 123

*(cis,trans)-N-[(2,5-dioxo-4-imidazolidinil) [1-(3-piridinilmetil)-4-piperidinil]metil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida*

El compuesto 122 (57 mg, 0,95 mmol), 3-piridincarboxaldehído (11 mg, 0,10 mmol) y 4-metilmorfolina (0,06 ml, 0,5 mmol) se disolvieron en 1 ml DMF. Después de 2 h, la reacción se extrajo en agua tres veces con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron por HPLC para dar 22 mg (34%) del producto en forma de una sal TFA. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 579.

## Ejemplo 124

*(cis,trans)-N-[(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)[1-(4-piridinilmetil)-4-piperidinilmetil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida*

La sal HCl del compuesto 122 (50 mg, 0,09 mmol) y 4-piridincarboxaldehído (11 mg, 0,10 mmol) se disolvieron en 1 ml de DMF siguiendo el mismo procedimiento al que se ha usado para el Ejemplo 123, se obtuvieron 18 mg (22%) del producto TFA. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 579.

## Ejemplo 125

*(cis,trans)-N-[(1-acetil-4-piperidinil)-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)metil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida*

La sal HCl del compuesto 122 (26 mg, 0,04 mmol), éster del ácido N-hidroxisuccinimida acético (8 mg, 0,05 mmol) y 4-metilmorfolina (20 µl, 0,15 mmol) se disolvieron en 1 ml DMF. Después de 1 h, la reacción se purificó por HPLC para dar 22 mg (79%) del producto sal TFA. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 530.

## Ejemplo 126

*(cis,trans)-N-[(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)[1-(2-propinil)-4-piperidinil]metil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida*

La sal HCl del compuesto 122 (50 mg, 0,09 mmol) y 1-bromo-2-propino (11 mg, 0,09 mmol) se disolvieron en 1 ml de DMF a 0°C. Después de 3 h, la reacción se purificó por HPLC para dar 19 mg (28%) del producto sal TFA. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 526.

## Ejemplo 127

*(cis,trans)-N-[[1-(2,2-dimetilpropanoil)-4-piperidinil](2,5-dioxo-4-imidazolidinil)metil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida*

La sal HCl del compuesto 122 (30 mg, 0,05 mmol), cloruro de trimetil-acetilo (7 mg, 0,05 mmol) y diisopropiletilamina (25 mg, 0,20 mmol) se disolvieron en 1 ml de DMF a 0°C. Después de 16 h, la reacción se purificó por HPLC para dar 15 mg (41%) del producto sal TFA. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 572.

## Ejemplo 128

*(cis,trans)-N-[(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)[1-(metilsulfonyl)-4-piperidinil]metil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida*

La sal HCl del compuesto 122 (50 mg, 0,08 mmol), cloruro de metanosulfonyl (10 mg, 0,08 mmol) y 4-metilmorfolina (0,036 ml, 0,33 mmol) se disolvieron en 1 ml de DMF. Después de 1 h, la reacción se purificó por HPLC para dar 25 mg (44%) del producto en forma de una sal TFA. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 566.

## Ejemplo 129

*(cis,trans)-N-[(1-acetil-4-piperidinil)-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)metil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzamida*

(129a) El compuesto 121b se volvió a proteger con CBZ-CL y se realizaron las etapas sintéticas 121 d-f para dar el producto hidantoína doblemente protegido 129a. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 447.

## ES 2 333 412 T3

(129b) El compuesto 129a (320 mg, 0,72 mmol) se trató con 1:1 de TFA/DCM (2 ml) durante 1 h y se concentró para dar 360 mg (100%) del producto amina en forma de una sal TFA. EM encontrado:  $(M+H)^+ = 347$ .

5 (129c) El compuesto 129b (360 mg, 0,79 mmol) se hizo reaccionar con éster del ácido N-hidroxisuccinimida acético (161 mg, 1,02 mmol) y diisopropiletilamina (350  $\mu$ l, 2,0 mmol) en 2 ml de cloroformo. Después de 1 h, la reacción se concentró al vacío y se purificó por HPLC para dar 233 mg (76%) del producto amida 129c. EM encontrado:  $(M+H)^+ = 389$ .

10 (129d). El compuesto 129c (233 mg, 0,60 mmol) se disolvió en 3 ml de MeOH seguido de HCl 4 M en dioxano (300  $\mu$ L). Se añadió Pd sobre carbono (30 mg, al 10% en peso) y la reacción se sometió a un globo de hidrógeno durante 1 h. El catalizador se retiró por filtración a través de Celite y la solución se concentró para dar 174 mg (100%) del producto 129d en forma de una sal HCl. EM encontrado:  $(M+H)^+ = 255$ .

15 (129e) El compuesto 129d (21 mg, 0,07 mmol) se acopló con ácido 4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzoico (27 mg, 0,10 mmol) usando el procedimiento de acoplamiento general A para dar 29 mg (65%) del producto en forma de una sal TFA. EM encontrado:  $(M+H)^+ = 514$ .

### Ejemplo 130

20 *(cis,trans)-N-[(1-acetil-4-piperidinil)-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)metil]-4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]benzamida*

25 El compuesto 129d (23 mg, 0,07 mmol) se acopló con ácido 4-[(1,2-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazinil)metil]benzoico (21 mg, 0,07 mmol) usando el procedimiento de acoplamiento general A para dar 27 mg (57%) del producto en forma de una sal TFA. EM encontrado:  $(M+H)^+ = 554$ .

### Ejemplo 131

30 *(cis,trans)-N-[(1-acetil-4-piperidinil)-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)metil]-4-(1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-1-benzotiofuran-4-il)benzamida*

35 El compuesto 129d (21 mg, 0,07 mmol) se acopló con ácido 4-(1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-1-benzotiofuran-4-il)benzoico (21 mg, 0,07 mmol) usando el procedimiento de acoplamiento general A para dar 29 mg (79%) del producto. EM encontrado:  $(M+H)^+ = 539$ .

### Ejemplo 132

40 *(cis,trans)-N-[(1-acetil-4-piperidinil)-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)metil]-4-(2-metil-4-quinolinil) benzamida*

45 El compuesto 129d (21 mg, 0,07 mmol) se acopló con ácido 4-(2-metil-4-quinolinil)benzoico (19 mg, 0,07 mmol) usando el procedimiento de acoplamiento general A para dar 22 mg (50%) del producto en forma de una sal TFA. EM encontrado:  $(M+H)^+ = 500$ .

### Ejemplo 133

50 *(cis,trans)-N-[(1-acetil-4-piperidinil)-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)metil]-4-(1-naftilmetoxi)benzamida*

55 El compuesto 129d (21 mg, 0,07 mmol) se acopló con ácido 4-(1-naftilmetoxi)benzoico (20 mg, 0,07 mmol) usando el procedimiento de acoplamiento general A para dar 27 mg (62%) del producto en forma de una sal TFA. EM encontrado:  $(M+H)^+ = 515$ .

### Ejemplo 134

60 *(cis,trans)-N-[(1-acetil-4-piperidinil)-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)metil]-4-[(5-quinoliniloxi)metil]benzamida*

65 El compuesto 129d (20 mg, 0,07 mmol) se acopló con ácido 4-[(5-quinoliniloxi)metil]benzoico (20 mg, 0,07 mmol) usando el procedimiento de acoplamiento general A para dar 12 mg (27%) del producto en forma de una sal TFA. EM encontrado:  $(M+H)^+ = 516$ .

## ES 2 333 412 T3

### Ejemplo 135

*(cis,trans)-N-[(1-acetil-4-piperidinil)-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)metil]-4-[(5-isoquinoliniloxi)metil]benzamida*

- 5 El compuesto 129d (39 mg, 0,16 mmol) se acopló con ácido 4-[(5-isoquinoliniloxi)metil]benzoico (43 mg, 0,16 mmol) usando el procedimiento de acoplamiento general A para dar 26 mg (27%) de dos productos diastereoméricos (isómero A y B; relación 1,9:1) en forma de sales TFA. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 516 para los dos.

### 10 Ejemplo 136

*(cis,trans)-N-[(1-acetil-4-piperidinil)-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)metil]-4-[(2-metil-8-quinolinil)oxi]metil]benzamida*

- 15 El compuesto 129d (39 mg, 0,16 mmol) se acopló con ácido 4-[(2-metil-8-quinolinil)oxi]metil]benzoico (46 mg, 0,16 mmol) usando el procedimiento de acoplamiento general A para dar 25 mg (25%) de dos productos diastereoméricos (isómero A y B; relación 1:1,5) en forma de sales TFA. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 530 para los dos.

### 20 Ejemplo 137

*(cis,trans)-N-[(1-acetil-4-piperidinil)-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)metil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]bencenosulfonamida*

- 25 Al compuesto 129d (20 mg, 0,07 mmol) y 4-metilmorfolina (30 µl, 0,29 mmol) en 1 ml de DMSO se les añadió sal HCl de cloruro de 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]bencenosulfonilo (24 mg, 0,06 mmol). Después de 1 h, la reacción se purificó por HPLC para dar 6 mg (15%) del producto en forma de una sal TFA. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 566.

### 30 Ejemplo 138

*(cis,trans)-N-[1-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida*

- 35 (138a) La N-Boc-serina-OH (1,03 g, 5,0 mmol) se acopló con morfolina (870 mg, 10 mmol) usando el procedimiento general de acoplamiento B. La purificación sobre gel de sílice usando EtOAc al 70% en hexanos dio 840 mg (61%) del producto amida.

EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 275.

- 40 (138b) El compuesto 138a (840 mg, 2,1 mmol) se disolvió en 3 ml de cloroformo y se trató con peryodinano Dess-Martin (1,3 g, 3,1 mmol) durante 4 h. La reacción se extrajo en NaHCO<sub>3</sub> ac. tres veces con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron sobre gel de sílice usando 1:1 de EtOAc/hexanos para dar 510 mg (61%) del producto aldehído como se determinó por RMN.

- 45 (138c) El aldehído 138b (510 mg, 1,86 mmol) se sometió a las condiciones de Bucherer-Bergs del procedimiento general D. Se obtuvieron 230 mg (36%) del producto hidantoína. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 341.

(138d) La hidantoína 138c (230 mg, 0,67 mmol) se trató con 1:1 de TFA/DCM (2 ml) durante 2 h y después se concentró al vacío para dar 230 mg del producto amina en forma de una sal TFA que se usó sin purificación.

- 50 (138e) La sal TFA de la amina 138d (200 mg, 0,56 mmol) se acopló con ácido 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoico (240 mg, 0,82 mmol) en 2 ml de DMF usando el procedimiento de acoplamiento general B para dar 26 mg (5%) de dos productos diastereoméricos (isómero A y B; relación 2,7:1) en forma de sales TFA. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 518 para los dos.

55

### Ejemplo 139

*3-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-3-({4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo}amino) propanoato de (cis,trans)-terc-butilo*

60

(139a) Se disolvió CBZ-Asp(OtBu)-OH hidrato disponible en el mercado (6,83 g, 20 mmol) en 20 ml de THF seco y se trató con borano (1 M en THF, 100 ml) durante 1 h. La reacción se concentró al vacío, se interrumpió con NaHCO<sub>3</sub> sat. y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera, se secaron MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron y se cromatografiaron sobre gel de sílice usando EtOAc al 40% en hexanos hasta un gradiente de MeOH al 5%/EtOAc al 40%/hexano al 55% para dar 2,0 g (35%) del producto alcohol. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 310.

65

## ES 2 333 412 T3

(139b) El alcohol 139a (2,0 g, 6,5 mmol) se disolvió en 20 ml de DCM, se oxidó con peryodinano de Dess-Martin (2,75 g, 6,5 mmol) durante 1,5 h, se filtró, se extrajo en NaHCO<sub>3</sub> tres veces con EtOAc, se concentró y se purificó sobre gel de sílice usando EtOAc al 40% en hexano. Se obtuvieron 1,6 g (80%) del producto aldehído. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 308.

(139c) El compuesto 139b (1,51 g, 4,91 mmol) se convirtió en la hidantoína usando las condiciones de Bucherer-Bergs del procedimiento general D. Se obtuvieron 1,20 g (65%) del producto hidantoína. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 378.

(139d) El compuesto 139c (1,20 g, 3,18 mmol) se recogió en 15 ml de MeOH, se añadió Pd sobre carbono (240 mg, al 20% en peso) y la reacción se expuso a un globo de hidrógeno durante 1 h. La reacción se filtró a través de Celite, se lavó con MeOH y se concentró para dar 620 mg (67%) del producto amina. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 244.

(139e) El compuesto 139d (600 mg, 2,47 mmol) se disolvió en 6 ml de DMF y se añadió 4-metilmorfolina (814 µl, 7,41 mmol) seguido de sal HCl de cloruro de 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo (769 mg, 2,2 mmol). La reacción se agitó durante 16 h, se recogió en EtOAc, se lavó seis veces con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró al vacío y se cromatografió usando MeOH al 10% en DCM sobre gel de sílice. Se obtuvieron 900 mg (79%) del producto 139 en forma de una mezcla de diastereómeros. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 519.

### Ejemplo 140

*Ácido (cis,trans)-3-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-3-({4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo}amino)propanoico*

El compuesto 139 (500 mg, 0,96 mmol) se trató con 1:1 de TFA/DCM (10 ml) durante dos horas, después de lo cual el disolvente se retiró para dar 500 mg (90%) de producto en forma de una sal TFA. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 463.

### Ejemplo 141

*(cis,trans)-N-[1-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-3-(4-morfolinil)-3-oxopropil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida*

El compuesto 140 (100 mg, 0,17 mmol) se acopló con morfolina (50 mg, 0,50 mmol) usando el procedimiento de acoplamiento general A para dar una mezcla de diastereómeros (16 mg del isómero A y 32 mg del isómero B; al 43%) en forma de sales TFA. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 532 para los dos.

### Ejemplo 142

*(cis,trans)-N-[1-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-3-(metilamino)-3-oxopropil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida*

El compuesto 140 (100 mg, 0,17 mmol) se acopló con sal HCl de metilamina (25 mg, 0,37 mmol) usando el procedimiento de acoplamiento general A para dar una mezcla de diastereómeros (15 mg del isómero A y 19 mg del isómero B; al 34%) en forma de sales TFA. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 476 para los dos.

### Ejemplo 143

*(cis,trans)-N-[3-(terc-butilamino)-1-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-3-oxopropil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida*

El compuesto 140 (100 mg, 0,17 mmol) se acopló con t-butilamina (73 mg, 1,0 mmol) usando el procedimiento de acoplamiento general A para dar una mezcla de diastereómeros (9 mg del isómero A y 7 mg del isómero B; al 15%) en forma de sales TFA. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 518 para los dos.

### Ejemplo 144

*(cis,trans)-N-[1-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-3-oxo-3-(1-piperazinil)propil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida*

El compuesto 140 (100 mg, 0,17 mmol) se acopló con piperazina (60 mg, 0,7 mmol) usando el procedimiento de acoplamiento general A para dar una mezcla de diastereómeros (21 mg del isómero A y 17 mg del isómero B; al 35%) en forma de sales TFA. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 531 para los dos.

## ES 2 333 412 T3

### Ejemplo 145

(*cis,trans*)-*N*-[1-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-3-(4-metil-1-piperazinil)-3-oxopropil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida

El compuesto 140 (100 mg, 0,17 mmol) se acopló con *N*-metilpiperazina (30 mg, 0,30 mmol) usando el procedimiento de acoplamiento general A para dar una mezcla de diastereómeros (6 mg del isómero A y 25 mg del isómero B; al 27%) en forma de sales TFA. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 545 para los dos.

### Ejemplo 146

(*cis,trans*)-*N*-[1-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-3-(4-morfolinil)-3-oxopropil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzamida

(146a) El compuesto 139d (76 mg, 0,32 mmol) se acopló con ácido 4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzoico (100 mg, 0,32 mmol) usando el mismo procedimiento que se ha usado para 139 para dar 98 mg (47%) del producto amida en forma de una sal TFA. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 543 para los dos.

(146b) El compuesto 146a (132 mg, 0,21 mmol) se convirtió en la morfolinil amida usando la misma secuencia que se ha descrito para los compuestos 140 y 141 para dar una mezcla de diastereómeros (8 mg del isómero A y 21 mg del isómero B; al 35%) en forma de sales TFA. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 516 para los dos.

### Ejemplo 147

(*cis,trans*)-4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4*H*-1,4-benzotiazin-4-il)metil]-*N*-[1-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-3-(4-morfolinil)-3-oxopropil]benzamida

(147a) El compuesto 139d (76 mg, 0,31 mmol) se acopló con ácido 4-[(1,2-dioxido-2,3-dihidro-4*H*-1,4-benzotiazinil)-metil]benzoico (100 mg, 0,32 mmol) usando el mismo procedimiento que se ha usado para 139 para dar 98 mg (47%) en forma de una sal TFA. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 543 para los dos.

(147b) El compuesto 147a (132 mg, 0,21 mmol) se convirtió en la morfolinil amida usando la misma secuencia que se ha descrito para los compuestos 140 y 141 para dar una mezcla de diastereómeros (29 mg del isómero A y 26 mg del isómero B; al 55%) en forma de sales TFA. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 556 para los dos.

### Ejemplo 148

*N*-[3-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)tetrahidro-2*H*-piran-4-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida

(148a) A una solución a -78°C de tetrahidro-4*H*-piran-4-ona (5,0 g, 50 mmol) en THF (200 ml) se le añadió gota a gota LiHMDS (1,0 M en THF, 52,5 ml, 1,05 equiv.). La solución resultante se agitó a -20°C durante 1 h y después se enfrió de nuevo a -78°C. A esta mezcla se le añadió gota a gota cianoformiato de metilo (4,75 ml, 1,2 equiv.). Diez minutos después de la finalización de la reacción, la reacción se interrumpió con NH<sub>4</sub>Cl acuoso y se extrajo con éter (200 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (éter-hexano, 1:4, 2:3 y después 3:2) produjo un aceite que contenía las formas cetona y enol del producto (5,4 g, pureza de aprox. el 30%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 159,1.

(148b) El éster 148a se disolvió en benceno (200 ml) y se trató con (R)- $\alpha$ -metilbencilamina (3 ml) y trifluorometanosulfonato de iterbio (III) (200 mg). La mezcla se calentó a reflujo en condiciones de Dean-Stark durante 2 h, se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexano, 1:4) para producir la enamina deseada en forma de un sólido de color blanco (3,6 g, al 27,5% durante 2 etapas).

(148c) La enamina 148b (3,5 g, 13,4 mmol) en ácido acetonitrilo-acético (1:1, 80 ml) se trató con NaBH(OAc)<sub>3</sub> y se agitó durante 2 h a 0°C. Después de la concentración al vacío, el residuo se disolvió en éter (200 ml), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado hasta que la fase acuosa fue básica, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró para producir un aceite (3,39 g, 96%). MS Encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 264,3.

(148d) El intermedio 148c (1,86 g, 7,06 mmol) en metanol (100 ml) se trató con hidróxido de paladio al 10% sobre carbono (0,6 g, al 3,5% en mol) y ácido clorhídrico acuoso 1 N (10 ml, 1,4 equiv.) y se agitó en un globo de H<sub>2</sub> durante 72 h. El catalizador se retiró por filtración. La retirada del disolvente proporcionó la amina deseada en forma de la sal del ácido clorhídrico (1,42 g, al 100%). MS Encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 160,3.

(148e) Una mezcla de la amina 148d (1,0 g, 5,11 mmol) y ácido 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoico (1,50 g, 1,0 equiv.) en DMF (20 ml) se acopló usando el procedimiento de acoplamiento general B seguido de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexano, 3:2 y después 4:1), produciendo la amida deseada (1,6 g, al 72%). MS Encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 435,1.

## ES 2 333 412 T3

(148f) El éster 148e (155 mg, 0,36 mmol) se disolvió en 2 ml de THF, se enfrió a 0°C y se trató con LiAlH<sub>4</sub> (790 µl, 1,0 M en THF). La reacción se dejó calentar a ta durante 16 h y después se extrajo en NaHCO<sub>3</sub> tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice usando MeOH al 5% en DCM. Se obtuvieron 96 mg (66%) del producto alcohol. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 407,2.

(148 g) El alcohol 148f (95 mg, 0,23 mmol) se convirtió en el aldehído usando el mismo procedimiento que se ha usado para 114b. Se obtuvieron 76 mg del producto aldehído (80%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 405,2.

(148h) El aldehído 148 g (76 mg, 0,19 mmol) se sometió a las condiciones de Bucherer-Bergs del procedimiento general D. Se obtuvo una mezcla de diastereómeros (9 mg del isómero A, 4 mg del isómero B; al 12%) en forma de sales TFA. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 475,2.

### Ejemplo 149

*N-[2-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)ciclopentil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida*

La sal HCl del ácido etil cis-2-amino-1-ciclopentano-carboxílico se obtuvo a través de las secuencias sintéticas 148e-h para dar el producto final hidantoína en forma de una mezcla de diastereómeros (9 mg del isómero A, 4 mg del isómero B; al 12%) en forma de sales TFA. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 459,2.

### Ejemplo 150

*N-[2-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)ciclopentil]-4-[[2-(trifluorometil)-1H-benzoimidazol-1-il]metil]benzamida*

Se acopló sal HCl del ácido etil cis-2-amino-1-ciclopentano-carboxílico disponible en el mercado (78 mg, 0,40 mmol) con ácido 4-[[2-(trifluorometil)-1H-benzoimidazol-1-il]metil]benzoico (129 mg, 0,40 mmol) en 2 ml de DM-SO usando el procedimiento de acoplamiento general B. Las etapas 148f-h se reiteraron para este sustrato así como para dar 2,2 mg del producto final hidantoína en forma de una mezcla de sales diastereoméricas de TFA. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 486,2.

### Preparación de Ejemplos de Cadena Lateral

#### Ejemplo 200

*Sal bis-HCl de 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]anilina*

A una solución de 4-nitrofenol (7,2 g, 52,0 mmol) en 400 ml de THF se le añadieron 4-(clorometil)-2-metilquinolina (10,0 g, 52,0 mmol), carbonato de cesio (25,4 g, 78 mmol) y yoduro sódico (451 mg, 3 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 24 h, después de lo cual la reacción se extrajo en KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> sat. tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. Este residuo se recogió en 200 ml de MeOH y se calentó a reflujo con SnCl<sub>2</sub> (156 mmol) durante 18 h, después de lo cual la solución se enfrió, la reacción se extrajo en tartrato disódico cuatro veces con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se trató con HCl 2 M en dioxano, se calentó en el evaporador rotatorio y se recristalizó en EtOH/agua para dar 12,4 g (71%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 265.

#### Ejemplo 201

*4-[(2-isopropil-1H-benzoimidazol-1-il)metil]anilina*

Una solución de 2-isopropilbenzoimidazol (4,0 g, 25 mmol) en THF se trató con hidruro sódico (1,00 g, 25 mmol, al 60% dispersado en aceite) en una atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 2 h. Se añadió 4-clorometil-1-nitrobenceno (4,3 g, 25 mmol) y la reacción se agitó durante 16 h. La reacción se elaboró mediante extracción en NaHCO<sub>3</sub> tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. Este material se convirtió en la anilina como se puede ver en el Ejemplo 200. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 267.

#### Ejemplo 202

*Ácido 4-[[2-(metiltio)-1H-benzoimidazol-1-il]metil]benzoico*

(202a) Una solución de (4-bromometil)benzoato de metilo (1,0 g, 4,4 mmol) en dimetilsulfóxido (DMSO) (43 ml) se trató con 2-(metiltio)benzoimidazol (0,7 g, 1 equiv.) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,1 g, 1,5 equiv.) y se agitó durante 2 h a ta. Después, la mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo (40 ml cada uno) y la fase acuosa se extrajo además con

## ES 2 333 412 T3

acetato de etilo (40 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , MeOH/diclorometano, 1:40 v/v) proporcionó el éster deseado (0,8 g, 62%) en forma de un sólido de color blanco. EM encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 313$ .

- 5 (202b) El éster 202a (0,8 g, 2,7 mmol) se disolvió en MeOH (6 ml) se trató con NaOH 1 N (3 ml) y se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 h. La reacción se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  y se acidificó con HCl (conc). El sólido de color blanco se filtró y se lavó con agua y éter y se secó al vacío (0,7 g, al 72%). EM encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 299$ .

### 10 Ejemplo 203

*Ácido 4-[(2-isopropil-1H-benzoimidazol-1-il)metil]benzoico*

- 15 Usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 202, se convirtió 2-isopropilbenzoimidazol (1 g, 4,36 mmol) en el ácido deseado (446 mg, rendimiento del 32 %, 2 etapas). EM encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 295$ .

### Ejemplo 204

- 20 *Ácido 4-[[2-(trifluorometil)-1H-benzoimidazol-1-il]metil] benzoico*

(204a) Usando procedimientos análogos a 202, se convirtió 2-trifluorometilbenzoimidazol (4,12 g, 18 mmol) en el ácido deseado (5,24 g, rendimiento del 91%, 2 etapas). EM encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 321$ .

### 25 Ejemplo 205

*Ácido 4-[(2-metil-1H-indol-3-il)metil]benzoico*

- 30 (205a) A una solución de ácido trifluoroacético (TFA) (1,16 ml, 15 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y trietilsilano (4,79 ml, 30 mmol) se le añadió una solución de 4-formilbenzoato de metilo (1,81 g, 11 mmol) y 2-metilindol (1,31 g, 10 mmol). La reacción se agitó 10 min a  $0^\circ\text{C}$  y después se interrumpió añadiendo NaOH a la solución de reacción. Se añadió NaOH adicional para alcanzar un pH de 8. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (1 x 100 ml) para obtener el compuesto en bruto. El material en bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida (hexanos hasta EtOAc al 25%/hexanos) para producir el éster deseado (2,18 g, al 78%). EM encontrado:  $(\text{M}+\text{Na})^+ = 302$ .

- 35 (205b) A una suspensión de (205a) (1,79 mmol, 500 mg) en MeOH (5 ml) se le añadió LiOH (0,9 ml, 1,79 mmol, solución 2 M). La reacción se agitó durante 16 h y después se interrumpió a pH 7 con HCl (1 N). La mezcla de reacción se filtró para producir el ácido deseado (475 mg, al 100%). EM encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 266$ .

40

### Ejemplo 206

*Ácido 4-[(2-metil-1H-indol-1-il)metil]benzoico*

45

(206a) A una solución de 2-metilindol (7,60 mmol, 1,00 g) se le añadió 18-corona-6 (60 mg, 0,06 mmol) y posteriormente KOH en polvo (416 mg, 7,60 mmol) y 4-(bromometil)benzoato de metilo (1 equiv.). La reacción se calentó a  $100^\circ\text{C}$  durante 2 h y se añadió más KOH (416 mg, 7,60 mmol). La reacción se agitó durante 1 h más. La reacción se enfrió y después se interrumpió con HCl y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas se recogieron, se secaron y se concentraron al vacío. El material en bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida para producir el ácido deseado (798 mg, al 40%). EM encontrado:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 274$ .

50

### Ejemplo 207

55

*Ácido 4-[(2-etilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)metil]benzoico*

(207a) Se añadió 2-picolina (3,73 g, 2 equiv.) a fenil-litio (22,2 ml, 1,8 M en éter, 2 equiv.) en éter (25 ml) a ta, se agitó 5 min y después se calentó a reflujo durante 30 min. Se añadió propionato de metilo (1,76 g, 20 mmol) a la reacción y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 min. La mezcla se enfrió a ta y se interrumpió con agua (5 ml), después se vertió en HCl 6 N (20 ml) y agua (20 ml). La fase de éter se extrajo con HCl 6 N (2 x 10 ml) y las fases acuosas combinadas se trataron con NaOH al 20% hasta pH 7,8. Las fases acuosas se extrajeron con éter (3 x 100 ml) y las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. La cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexano, 70:30) proporcionó el éster deseado (2,4 g, al 80%). EM encontrado  $(2 \text{ M}+\text{H})^+ = 299$ .

65

(207b) El éster 207a (2,4 g, 16 mmol) en THF (50 ml) se trató con NaH (768 mg, 1,2 equiv.) y se agitó durante 30 min. Se añadió 4-(bromometil)benzoato de metilo (1,1 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se inactivó con solución saturada acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  (30 ml), se extrajo con EtOAc, se lavó con agua

## ES 2 333 412 T3

y salmuera, se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. La cromatografía en gel de sílice ( $\text{EtOAc}$ /hexano, 20:80) dio el éster deseado [EM encontrado  $(\text{M}+\text{H})^+ = 298$ ] y el producto di-alkilado (3,2 g de rendimiento combinado) que no se pudo separar por cromatografía.

- 5 (207c) El compuesto 207b (200 mg) se trató con O-mesitilensulfonilhidroxilamina (304 mg, 1,5 equiv.) (para la preparación véase: Tamura, Y; y col. Synthesis, 1977, 1) a  $0^\circ\text{C}$  y se calentó a  $ta$  y se agitó durante una noche. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice ( $\text{EtOAc}$ /hexano, 10:90) para dar el éster deseado (50 mg, al 25%). EM encontrado  $(\text{M}+\text{H})^+ = 295$ .
- 10 (207d) Usando procedimientos análogos al Ejemplo 202 el éster 207c (50 mg, 0,17 mmol) se convirtió en el ácido deseado (45 mg, al 95%). EM encontrado  $(\text{M}+\text{H})^+ = 279$ .

### Ejemplo 208

- 15 *Ácido 4-[(1,2-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazinil)metil]benzoico*

(208a) Se añadieron  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4,4 g, 31,9 mmol) y 1,2-dibromoetano (0,69 ml, 8,0 mmol) a una solución de 2-aminotiofenol (1,0 g, 8,0 mmol) en 20 ml de acetona a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche. El material insoluble se retiró por filtración y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó sobre columna de gel de sílice para proporcionar 3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazina (0,8 g, al 66%). EM ( $\text{ES}^+$ ): 152 ( $\text{M}+1$ ).

25 (208b) Se añadieron  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5,2 g, 37,7 mmol) y 4-(bromometil)benzoato de metilo (2,8 g, 12,6 mmol) a una solución de 208a (1,9 g, 12,6 mmol) en 20 ml de DMF anhidra. La mezcla de reacción se calentó a  $80^\circ\text{C}$  durante una noche. Después de refrigerar, el sólido se retiró por filtración y se aclaró con DMF. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó sobre columna de gel de sílice para proporcionar 4-(2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-ilmetil) benzoato de metilo (3,02 g, al 80%). EM ( $\text{ES}^+$ ): 300 ( $\text{M}+1$ ).

30 (208c) Una solución de Oxone<sup>®</sup> (2,2 g, 3,54 mmol) en 20 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  se añadió lentamente a una solución de 208b (2,12 g, 7,1 mmol) en 20 ml de MeOH. Después de la finalización de la reacción, la solución se diluyó con acetato de etilo, se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . Después de la filtración y la concentración, el residuo se purificó sobre columna de gel de sílice para proporcionar 4-[(1-oxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil] benzoato de metilo (1,39 g, al 65%). EM ( $\text{PA}^+$ ): 316 ( $\text{M}+1$ ).

35 (208d) Una solución de KOH (1 N, 7,5 ml) se añadió a una solución de 208c (1,25 g, 3,8 mmol) en 40 ml de MeOH y 40 ml de  $\text{H}_2\text{O}$ . La mezcla de reacción se calentó a  $60^\circ\text{C}$  durante una noche. Después de la finalización, la alícuota se neutralizó con HCl (1 N, 1,2 ml). El disolvente se retiró y el residuo se disolvió en MeOH. Después de la filtración y la concentración, se obtuvo ácido 4-(2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-ilmetil)benzoico con rendimiento cuantitativo.

40 EM ( $\text{PA}^+$ ): 318 ( $\text{M}+1$ ).

### Ejemplo 209

- 45 *Ácido 4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzoico*

(209a) Se añadieron 4-hidroxi-2-metilquinolina (17,4 g, 109 mmol) y oxitribromuro fosforoso (47,1 g, 164 mmol) en un matraz de fondo redondo. La mezcla se calentó a  $130^\circ\text{C}$  durante varias horas. Después de refrigerar a temperatura ambiente, el residuo se repartió entre  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  saturado y acetato de etilo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 x 300 ml). La fase orgánica combinada se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 400 ml) y salmuera (1 x 400 ml) y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . Después de la filtración y la concentración, el residuo se purificó sobre gel de sílice para proporcionar 4-bromo-2-metilquinolina, 209a (8,8 g, al 36%). EM ( $\text{PA}^+$ ): 224 ( $\text{M}+1$ ).

55 (209b) La 4-bromo-2-metilquinolina, 209a (1,0 g, 4,5 mmol) se disolvió en 10 ml de THF anhidro y la solución resultante se enfrió a  $-78^\circ\text{C}$ . Se añadió lentamente una solución de n-BuLi (3,0 ml, 1,6M, 4,8 mmol) y la solución resultante se mantuvo a  $-78^\circ\text{C}$  durante 5 min. Mientras tanto, en otro matraz se disolvió 4-formilbenzoato de metilo (0,9 g, 5,4 mmol) en 20 ml de THF anhidro y la solución resultante se enfrió a  $-78^\circ\text{C}$  antes de que se canulara el reactivo de litio producido anteriormente. La mezcla completa se agitó durante 30 min antes de interrumpirse con MeOH. Después, la solución se diluyó con acetato de etilo y se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  y salmuera. Después de secarse sobre  $\text{MgSO}_4$ , la solución orgánica se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice para proporcionar 4-[hidroxi(2-metil-4-quinolinil)metil]benzoato de metilo (0,9 g, 65%). EM ( $\text{PA}^+$ ): 308 ( $\text{M}+1$ ).

65 (209c) El compuesto 209b (105 mg, 0,34 mmol) se disolvió en 1 ml de diclorometano. La solución se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  y se añadieron trietilamina (0,1 ml, 0,68 mmol) y MsCl (0,03 ml, 0,41 mmol). El baño de hielo se retiró y la reacción se controló por CCF hasta que desapareció el material de partida. La solución se diluyó con acetato de etilo y se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  y salmuera. La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó para proporcionar 4-[(2-metil-4-quinazolinil)metil]benzoato de metilo con rendimiento cuantitativo. EM ( $\text{PA}^+$ ): 386 ( $\text{M}+1$ ).

## ES 2 333 412 T3

(209d) Una solución de 209c (120 mg, 0,31 mmol) en 3 ml de MeOH se añadió a una suspensión del catalizador Pd/C (60 mg, al 10%) en 2 ml de MeOH. Se produjo la reacción, después de lo cual el matraz se purgaba con H<sub>2</sub>. La reacción se controló usando CCF hasta la desaparición del material de partida. Después de filtrarse, la solución se concentró y el residuo se purificó sobre gel de sílice para proporcionar 4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzoato de metilo con rendimiento cuantitativo. MS(PA+): 292(M+1).

(209e) Una solución de NaOH acuoso (1 N, 35 ml) se añadió a una solución de 209d (5,0 g, 17,2 mmol) en 100 ml de MeOH. La mezcla de reacción se calentó a 60°C hasta la finalización de la reacción, controlada por CCF. Hasta la finalización, se añadió un equivalente de HCl acuoso (1 N, 35 ml) para neutralizar la base. La solución se concentró a sequedad y el residuo se disolvió de nuevo en MeOH. Después de la filtración, la solución metanólica se concentró de nuevo para proporcionar ácido 4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzoico con rendimiento cuantitativo. EM (ES+): 278 (M+1).

### 15 Ejemplo 210

#### *Ácido 4-[(2-(trifluorometil)-4-quinolinil)metil]benzoico*

(210a) Siguiendo un procedimiento similar a 209a, se convirtió 4-hidroxi-2-trifluorometilquinolina (9,89 g, 46 mmol) en el bromuro correspondiente (12,5 g, al 97%). EM (ES+): 276 (M+1).

(210b) Siguiendo un procedimiento similar a 209b, el producto de (210a) (1,0 g, 3,6 mmol) se convirtió en el producto correspondiente 210b (0,38 g, al 29%). EM (PA+): 362 (M+1).

(210c) Siguiendo un procedimiento similar a 209c, el producto de 210b (360 mg, 1,0 mmol) se convirtió en el mesilato correspondiente con rendimiento cuantitativo. EM (PA+): 440 (M+1).

(210d) Siguiendo un procedimiento similar a 209d; el producto de 210c (430 mg, 1,0 mmol) se redujo para dar el producto deseado 210d con rendimiento cuantitativo. EM (ES+): 346 (M+1).

(210e) Siguiendo un procedimiento similar a 209e, el producto de 210d (340 mg, 1,0 mmol) se convirtió en el ácido correspondiente 210e (320 mg, >95%). EM (PA+): 332 (M+1).

### 35 Ejemplo 211

#### *Ácido 4-[(2-etil-4-quinolinil)metoxi]benzoico*

(211a) Se cargaron a un matraz anilina (18,6 g, 0,2 mol), propionilacetato de metilo (26,0 g, 0,2 mol), p-TsOH (0,3 g) y 100 ml de benceno. La mezcla se calentó a reflujo y el agua se retiró mediante un aparato Dean-Stark. Después de la refrigeración, el material insoluble se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el material en bruto con rendimiento cuantitativo. El material en bruto era lo suficientemente puro para la siguiente etapa. El material en bruto obtenido se disolvió en 150 ml de Ph<sub>2</sub>O y la solución se calentó a 240°C durante 1 h. Después de la refrigeración, la solución se diluyó con hexano y se recogió el precipitado 211a (5,3 g, al 15%). EM (ES+): 174 (M+1).

(211b) Siguiendo un procedimiento similar a 209a, 4-hidroxi-2-etilquinolina, el compuesto 211 a (5,0 g, 28,9 mmol) se convirtió en el correspondiente bromuro (3,6 g, al 53%). EM (ES+): 238 (M+1).

(211c) Siguiendo un procedimiento similar a 209b, el producto de 211b (3,0 g, 12,7 mmol) se convirtió en el producto deseado 211c (2,82 g, al 69%). EM (PA+): 322 (M+1).

(211d) Siguiendo un procedimiento similar a 209c, el producto de 211c (3,0 g, 9,3 mmol) se convirtió en el mesilato correspondiente 211d con rendimiento cuantitativo. EM (PA+): 400 (M+1).

(211e) Siguiendo un procedimiento similar a 209d, el producto de 211 d (3,7 g, 9,3 mmol) se redujo para dar el producto deseado 211e (2,65 g, al 94%). EM (PA+): 306 (M+1).

(211f) Siguiendo un procedimiento similar a (109e), el producto de 211 e (2,6 g, 8,5 mmol) se convirtió en el ácido correspondiente 211f (2,4 g, >95%). EM (ES+): 292 (M+1).

### Ejemplo 212

#### *Ácido 4-(1,3-dihidrofuro[3,4-b]quinolin-9-ilmetil)benzoico*

(212a) Siguiendo un procedimiento similar a (211a), se condensó 4-oxotetrahydro-3-furancarboxilato de metilo (15,0 g, 0,1 mol) con anilina para proporcionar el producto deseado (212a) (10,5 g, al 56%). EM (ES+): 188 (M+1).

## ES 2 333 412 T3

(212b) A una solución de 212a (1,0 g, 5,3 mmol) en 50 ml de THF anhidro a -78°C se le añadió LiHMDS (1,0 M, 5,3 ml, 5,3 mmol). La solución se agitó durante 1 h, seguido de la adición de una solución de 2-[*N,N*-bis(trifluorometilsulfonyl)amino]-5-cloropiridina (2,33 g, 5,9 mmol) en 10 ml de THF. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con 100 ml de H<sub>2</sub>O y el THF se retiró a presión reducida. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 75 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de la concentración, el residuo se purificó sobre columna de gel de sílice para proporcionar el correspondiente triflato 212b (850 mg, al 50%). EM (ES+): 320 (M+1).

(212c) A una solución de 212b (0,85 g, 2,66 mmol) en 15 ml de DMF se le añadieron LiCl (0,23 g, 5,3 mmol), Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,31 g, al 10% en mol, 0,27 mmol) y bromuro de 4-(metoxycarbonil)-bencil cinc (0,5 M; 12,5 ml) (Shiota, T. y col. J. Org. Chem. 1999, 64, 453). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente DMF se retiró a presión reducida y el residuo se recogió en 100 ml de H<sub>2</sub>O. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con H<sub>2</sub>O y NaCl saturado y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de la concentración, el residuo se purificó sobre columna de gel de sílice para dar el producto deseado 212c (0,45 g, al 45%). (290 mg, al 34%). EM (ES+): 320 (M+1).

(212d) Siguiendo un procedimiento similar a (209e), el producto de 212c (0,29 g, 0,91 mmol) se convirtió en el ácido correspondiente 212d (0,25 g, al 86%). EM (ES''): 304 (M-1).

### Ejemplo 213

#### Ácido 4-[(2,3,5-trimetil-4-piridinil)metil]benzoico

(213a) A una solución de 4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinametanol (2,0 g, 12 mmol) en 40 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0°C se le añadieron DIEA (6,25 ml, 36 mmol) y MsCl (1,25 ml, 12 mmol). La mezcla se agitó desde 0°C a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de H<sub>2</sub>O y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de la filtración y la concentración, el producto en bruto 213a (2,31 g, al 78%) se llevó a la siguiente reacción. EM (PA+): 264 (M+1).

(213b) A una solución de 213a (2,3 g, 9,4 mmol) en 50 ml de MeOH se le añadieron 3 g de Pd(OH)<sub>2</sub>/C al 20%. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de H<sub>2</sub> durante una noche. El catalizador se retiró por filtración y se aclaró con MeOH. Después de la concentración, se obtuvo el producto deseado 213b (2,3 g, >95%). EM (PA+): 152 (M+1).

(213c) A una solución de 213b (1,5 g, 10 mmol) en 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se le añadió BBr<sub>3</sub> (1,0 M, 20 ml). La mezcla se agitó durante una noche y el disolvente se retiró. El residuo se neutralizó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat. y la solución resultante se destiló a sequedad. El residuo se disolvió en MeOH al 20% en CHCl<sub>3</sub> y la fracción insoluble se retiró por filtración. Después de la concentración, se obtuvo el producto de desmetilación 213c con rendimiento cuantitativo. EM (PA+): 275 (2 M+1).

(213d) Se añadieron en un matraz el compuesto 213c (1,0 g, 7,3 mmol) y POBr<sub>3</sub> (3,1 g, 11 mmol). El matraz se calentó a 130°C durante 90 min y se enfrió a temperatura ambiente. Se interrumpió con agua fría y se basificó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> conc. La alícuota se extrajo con EtOAc (40 ml x 5) y la fase orgánica combinada se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de la filtración y la concentración, se obtuvo el producto deseado 213d (0,86 g) con un rendimiento del 56%. EM (PA+): 201 (M+1).

(213e) Siguiendo un procedimiento similar a 209b, el producto de 213d (0,2 g, 1 mmol) se convirtió en el aducto 213e correspondiente (0,12 g, al 42%). EM (ES+): 286 (M+1).

(213f) Siguiendo un procedimiento similar a (209c), el producto de 213e (120 mg, 0,4 mmol) se convirtió en el mesilato correspondiente (156 mg) con rendimiento cuantitativo. EM (ES+): 364 (M+1).

(213g) Siguiendo un procedimiento similar a 209d, el producto de 213f (155 mg, 0,4 mmol) se redujo para dar el producto deseado en forma de una sal del ácido metanosulfónico 213g (146 mg) con un rendimiento del 94%. EM (PA+): 270 (M+1).

(213i) Siguiendo un procedimiento similar a 209e, el producto de 213g (146 mg, 0,4 mmol) se convirtió en el ácido correspondiente 213i (80 mg, al 78%). EM (PA+): 256 (M+1).

### Ejemplo 214

#### Ácido {4-[(2-metil-4-quinolinil)-metoxi]fenil}acético

A una solución de (4-hidroxifenil)acetato de metilo (10,0 g, 60,2 mmol) en 400 ml de THF se le añadieron 4-clorometil-2-metilquinolina (11,5 g, 60,2 mmol), carbonato de cesio (29,4 g, 90,3 mmol) y yoduro sódico (451 mg, 3 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 72 h, después de lo cual la reacción se extrajo en KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> sat. tres

## ES 2 333 412 T3

veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. Este residuo se recogió en 200 ml de MeOH y se trató con NaOH 1 M (100 ml) durante 16 h. La reacción se trató con  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  diluido y EtOAc. Se formó un sólido entre las fases que se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado y se recrystalizó en EtOH/agua para dar 14 g (76%) del producto ácido. EM encontrado: (M+H) = 308.

### Ejemplo 215

#### *Ácido 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoico*

Este compuesto se preparó partiendo de 4-hidroxi benzoato de metilo usando un procedimiento análogo al Ejemplo 214. EM encontrado: (M+H) = 294.

### Ejemplo 216

#### *Ácido 4-(1-naftilmetoxi)benzoico*

Este compuesto se preparó partiendo de 4-hidroxibenzoato de metilo y 1-clorometilnaftaleno usando un procedimiento análogo al que se ha usado para el Ejemplo 214. EM encontrado: (M+H) = 279.

### Ejemplo 217

#### *Ácido 4-[(5-isoquinoliniloxi)metil]benzoico*

Se alquiló 4-(bromometil)benzoato de metilo con 5-hidroxiisoquinolina disponible en el mercado usando un procedimiento análogo al que se ha usado para el Ejemplo 202. EM encontrado: (M+H) = 280.

### Ejemplo 218

#### *Ácido 4-[(2-metil-8-quinolinil)oxi]metil]benzoico*

Se alquiló 4-(bromometil)benzoato de metilo con 8-hidroxiisoquinolina disponible en el mercado usando un procedimiento análogo al que se ha usado para el Ejemplo 202. EM encontrado: (M+H) = 294.

### Ejemplo 219

#### *Ácido 4-[(5-quinoliniloxi)metil]benzoico*

Se alquiló 4-(bromometil)benzoato de metilo con 5-hidroxiquinolina disponible en el mercado usando un procedimiento análogo al que se ha usado para el Ejemplo 202. EM encontrado: (M+H) = 280.

### Ejemplo 220

#### *Ácido 4-(2-metil-4-quinolinil)benzoico*

A ácido 1-metilcarboxifenilborónico (1,0 g, 5,6 mmol) y 4-bromo-2-metilquinolina (1,24 g, 5,6 mmol) en THF/ $\text{K}_2\text{CO}_3$  ac. se les añadió  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  y la reacción se calentó a 70°C durante 16 h. El tratamiento acuoso usando  $\text{NaHCO}_3$  y EtOAc, la cromatografía en columna y la saponificación usando las mismas condiciones que para el Ejemplo 214 dieron el producto final. EM encontrado: (M+H) = 264.

### Ejemplo 221

#### *Ácido 4-[(2-metil-1-oxido-4-quinolinil)metoxi]benzoico*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al que se ha usado para el Ejemplo 209 seguido de oxidación con Oxone® de la quinolina para dar el N-óxido. EM encontrado: (M+H) = 280.

## ES 2 333 412 T3

### Ejemplo 222

#### *4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]bencenotiol*

- 5 (222a) A una solución de 4-mercaptofenol (15,0 g, 118 mmol) en 250 ml de MeOH se le añadieron bicarbonato sódico (27,8 g, 330 mmol) y yodo (15,2 g, 60 mmol). Después de agitar durante una noche, el MeOH se retiró con un evaporador rotatorio y el residuo se repartió entre EtOAc y 2 x NaHSO<sub>3</sub>. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró en un evaporador rotatorio para dar 14,9 g (50%) de 222a. EM encontrado: (M+H) = 251.
- 10 (222b) Una solución de 220a (7,0 g, 28 mmol), 4-(clorometil)-2-metil-quinolina (11,0 g, 57,4 mmol) y carbonato potásico (19,0 g, 137 mmol) en 200 ml de CH<sub>3</sub>CN se calentó a reflujo durante una noche. La reacción se enfrió y el CH<sub>3</sub>CN se retiró con un evaporador rotatorio. El residuo se repartió entre EtOAc y salmuera y la fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró en un evaporador rotatorio para dar 15 g (96%) de 222b. EM encontrado: (M+H) = 561.
- 15 (222c) Una solución de 220b (7,1 g, 12,6 mmol) se disolvió en THF, se enfrió a 0°C, se trató con borohidruro de litio 2,0 M en THF (15 ml, 30 mmol) y la reacción se calentó a ta y se agitó durante una noche. El residuo se repartió entre EtOAc y salmuera y se lavó con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> sat. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró en un evaporador rotatorio para dar 6,4 g (90%) de 222c. EM encontrado: (M+H) = 282.
- 20

### Ejemplo 223

#### *Sal HCl de cloruro de 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]bencenosulfonilo*

- 25 (223a) A la sal sódica del ácido 4-hidroxibencenosulfónico (6,0 g, 26 mmol) y 4-(clorometil)-2-metilquinolina (7,5 g, 39 mmol) en una mezcla de NaOH al 15% (9,7 ml) y EtOH (100 ml) se les añadió yoduro sódico (292 mg, al 5% en mol), se filtró y el sólido se lavó con EtOH y después con DCM y se secó al vacío para dar 8,4 g (92%) de la sal sódica alquilada.
- 30 (223b) El compuesto 223a (1,92 g, 5,5 mmol) se disolvió en cloruro de tionilo (4 ml) seguido de una cantidad catalítica de DMF y se calentó a reflujo durante 2 h. La reacción se enfrió a ta, se concentró al vacío y el residuo se lavó dos veces con DCM y después dos veces THF y se secó al vacío. Se obtuvieron 1,3 g (69%) de la sal HCl del cloruro de sulfonilo. EM encontrado: (M+H) = 348.
- 35

### Ejemplo 224

#### *Ácido 4-(1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-1-benzotiopiran-4-il)benzoico*

- 40 (224a) A una solución de tiocroman-4-ona (2,0 g, 12,2 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió 2,6-diterc-butilpiridina (2,63 g, 12,8 mmol) seguido de la adición gota a gota de anhídrido trifluorometanosulfónico (3,8 g, 13,4 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 2 h. La reacción se enfrió, se concentró y se trató con hexano. Las sales se retiraron por filtración y el filtrado se concentró al vacío para dar 1,84 g (51%) del compuesto 224a que se llevó directamente a la siguiente reacción.
- 45 (224b) Al compuesto 224a (1,83 g, 6,17 mmol) y ácido 1-(metilcarboxi)fenil-4-borónico (1,11 g, 6,17 mmol) disuelto en etanol/tolueno (15 ml/30 ml) se les añadieron cloruro de litio (524 mg, 12,4 mmol), carbonato potásico (4,7 ml, 2,65 M en agua) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (357 mg, 0,31 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó a reflujo durante 2 h, se enfrió y se extrajo en agua dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua y dos veces con salmuera. Se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO<sub>2</sub> usando 15:85 de EtOAc/hexano para dar 1,18 g (67%) del producto 224b.
- 50 (224c) Al compuesto 224b (777 mg, 2,75 mmol) en MeOH (30 ml) enfriado a 0°C se le añadió una solución de Oxone® (6,78 g, 11 mmol) en 7 ml de agua. Después de 30 min, la reacción se calentó a ta durante 1 h, se diluyó con agua, se basificó con NaOH 1 M a pH 8 y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua y dos veces con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar 784 mg (91%) de la sulfona 224c y se llevaron a la siguiente etapa.
- 55 (224d) Al compuesto 224c (107 mg, 0,34 mmol) en THF/agua (1:1,2 ml) se le añadió hidróxido de litio hidrato (43 mg, 1,0 mmol) y la reacción se agitó durante 3 h. La reacción se concentró al vacío, se acidificó con HCl 1 M, se extrajo dos veces con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron una vez con agua y una vez con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 100 mg (98%) de 224d. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 301.
- 60
- 65

## ES 2 333 412 T3

### Ejemplo 225

#### *Ácido 4-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]benzoico*

5 (225a) Se combinaron en tolueno (60 ml) 4-formilbenzoato de metilo (2,00 g, 12,2 mmol), acetil acetona (1,16 g, 11,6 mmol), piperidina (48  $\mu$ l, 0,48 mmol) y ácido acético (0,14 ml, 2,44 mmol) y se calentó a reflujo con un purgador Dean Stark unida para retirar el agua. La reacción finalizó en 2,5 h, el purgador Dean Stark se retiró y la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La dilución con acetato de etilo (120 ml) se siguió de lavado con agua, ácido cítrico al 10%, dos veces con NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. Después de secar sobre MgSO<sub>4</sub>, la solución se filtró y se evaporó, después el  
10 residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto 42a en forma de un aceite de color amarillo (2,43 g, al 85%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 247.

(225b) Al compuesto 225a (2,42 g, 9,83 mmol) se le añadieron lentamente metanol (60 ml) y paladio sobre carbono (al 10%, 0,5 g) en una corriente estacionaria de nitrógeno. Se acopló un globo de hidrógeno mediante una válvula de tres vías y la atmósfera de la reacción se retiró y se reemplazó tres veces con hidrógeno. Después de 1 h, no quedaba  
15 material de partida detectable por CCF y el hidrógeno se retiró y se reemplazó con nitrógeno. El catalizador se filtró y el disolvente se retiró por evaporación al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto 225b (1,91 g, al 78%) en forma de un aceite transparente. EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 249.

20 (225c) Se combinaron hidrato de hidrazina (0,14 g, 2,76 mmol) y el compuesto 225b (0,62 g, 2,51 mmol) en metanol (15 ml) y se calentó a reflujo durante 1,5 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto 225c en forma de un sólido ceroso (585 mg, al 95%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 245.

25 (225d) Se disolvió hidróxido sódico (0,33 g, 8,33 mmol) en agua (5 ml) y después se añadió al compuesto 225c (585 mg, 2,39 mmol) en metanol/THF (1:1, 10 ml). La solución se agitó durante una noche y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se recogió en agua (20 ml) y la fase acuosa se lavó dos veces con éter y después se neutralizó mediante la adición de HCl 1 N (8,3 ml). El sólido resultante se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto 225d en forma de un sólido de color blanco (288 mg, al 88%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 231.

30

### Ejemplo 226

#### *Ácido 4-[(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)metil]benzoico*

35 (226) El compuesto del Ejemplo 226 se preparó de una manera similar al ejemplo 225 usando N-metil hidrazina en vez de hidrazina hidrato en la etapa 225c. El compuesto 226 se aisló en forma de un sólido de color blanco (79 mg, 80%). EM encontrado: (M+H)<sup>+</sup> = 427.

40 Las tablas 1-3 a continuación proporcionan Ejemplos representativos de los compuestos de la presente invención cuya síntesis se ha descrito anteriormente.

45

(Tabla pasa a página siguiente)

50

55

60

65

Tabla 1

| Ej              | R <sup>A</sup> | R <sup>10</sup> | n | EM (M+H) |
|-----------------|----------------|-----------------|---|----------|
| Ej. 1, 13       |                |                 |   |          |
| Ej. 2,3         |                |                 |   |          |
| Ej. 4-6         |                |                 |   |          |
| Ej. 7-10, 15-17 |                |                 |   |          |
| Ej. 11,14       |                |                 |   |          |
| Ej. 12          |                |                 |   |          |
| Ej. 18          |                |                 |   |          |
| Ej. 19-21       |                |                 |   |          |
| Ej. 22-41       |                |                 |   |          |
| Ej. 43-44       |                |                 |   |          |
| Ej. 45-96       |                |                 |   |          |
| Ej. 97-99       |                |                 |   |          |
| Ej. 100         |                |                 |   |          |

|    |                                                                    |   |   |     |
|----|--------------------------------------------------------------------|---|---|-----|
| 1  | 4-[(2-metil-4-quinolini)metoxi]anilino                             | - | 0 | 459 |
| 2  | 4-[(2-metil-4-quinolini)metoxi]anilino                             | - | 0 | 445 |
| 3  | 4-[(2-metil-4-quinolininmetoxi]anilino                             | - | 1 | 459 |
| 4  | 4-[(2-metil-4-quinolini)metoxi]benzoílo                            | - | 0 | 445 |
| 5  | {4-[(2-metil-4-quinolini)metoxi]fenil}acetilo                      | - | 0 | 459 |
| 6  | 4-[(2-metil-4-quinolini)metoxi]benceno sulfonilo                   | - | 0 | 481 |
| 7  | 4-[(2-metil-4-quinolini)metoxi]benzoílo                            | - | 1 | 473 |
| 8  | 4-[(2-metil-4-quinolini)metoxi]benceno sulfonilo                   | - | 1 | 509 |
| 9  | 4-[(2-metil-4-quinolini)metoxi]benzoílo                            | - | 1 | 473 |
| 10 | 4-[(2-metil-4-quinolini)metoxi]benceno sulfonilo                   | - | 1 | 509 |
| 11 | 4-[(2-metil-4-quinolini)metoxi]fenilo                              | - | 0 | 466 |
| 12 | 4-[(2-metil-4-quinolini)metoxi]fenilo                              | - | 0 | 480 |
| 13 | 4-[(2-metil-4-quinolini)metoxi]anilino                             | - | 1 | 473 |
| 14 | 4-[(2-metil-4-quinolini)metoxi]fenilo                              | - | 1 | 480 |
| 15 | 4-[(2-metil-4-quinolini)metoxi]benzoílo                            | - | 0 | 459 |
| 16 | 4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]benzoílo | - | 0 | 483 |
| 17 | 4-[(2-metil-4-quinolini)metoxi]benceno sulfonilo                   | - | 0 | 509 |

|    |                                                                    |   |   |                |
|----|--------------------------------------------------------------------|---|---|----------------|
| 18 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo                           | - | 0 | 447            |
| 19 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo                           | - | 0 | 461            |
| 20 | 4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]benzoílo | - | 0 | (M+TFA)<br>597 |
| 21 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzoílo                            | - | 0 | 445            |
| 22 | 4-[(2-metil-quinolinil)metoxi]benzoílo                             | - | 0 | 461            |
| 23 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzoílo                            | - | 0 | 445            |
| 24 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzoílo                            | - | 0 | 445            |
| 25 | 4-[(2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-1-il)] metilbenzoílo         | - | 0 | 488            |
| 26 | 4-[(2-etilpirazolo [1,5-a]piridin-3-il)-metil]benzoílo             | - | 0 | 448            |
| 29 | 4-(1,3-dihidrofuro [3,4-b]quinolin-9-ilmetil) benzoílo             | - | 0 | 473            |
| 30 | 4-[(2-etil-4-quinolinil)metil]benzamida                            | - | 0 | 459            |
| 31 | 4-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]benzoílo                     | - | 0 | 398            |
| 32 | 4-[(2-(trifluorometil)-4-quinolinil)metil]benzamida                | - | 0 | 499            |
| 33 | 4-[(2-metil-1H-indol-3-il)metil]benzoílo                           | - | 0 | 433            |
| 34 | 4-[(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)metil]benzoílo                  | - | 0 | 412            |
| 35 | 4-[(2-isopropil]-1H-benzoimidazol-1-il)metil]benzoílo              | - | 0 | 462            |

|    |                                                                    |                                               |   |     |
|----|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---|-----|
| 36 | 4-[(2-metil-1-oxido-4-quinolinil)metoxi]benzoílo                   | -                                             | 0 | 461 |
| 37 | 4-[(2,3,5-trimetil-4-piridinil)metil]benzoílo                      | -                                             | 0 | 423 |
| 38 | 4-[(2-(metilitio)-1H-benzoimidazol-1-il] metilbenzoílo             | -                                             | 0 | 466 |
| 39 | 4-[(2-metil-1H-indol-1-il)-metil]benzoílo                          | -                                             | 0 | 461 |
| 40 | 4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]benzoílo | -                                             | 0 | 485 |
| 41 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benceno sulfonilo                  | -                                             | 0 | 497 |
| 43 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]anilino                            | t-butoxicarbonilo                             | 1 | 560 |
| 44 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]anilino                            | H                                             | 1 | 460 |
| 45 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo                           | t-butoxicarbonilo                             | 0 | 546 |
| 46 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo                           | H                                             | 0 | 446 |
| 47 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo                           | acetilo                                       | 0 | 488 |
| 48 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo                           | metanosulfonilo                               | 0 | 524 |
| 49 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo                           | [1-(t-butoxicarbonil)-4-piperidinil]carbonilo | 0 | 657 |
| 50 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo                           | 4-piperidinilcarbonilo                        | 0 | 557 |
| 51 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo                           | isonicotinoilo                                | 0 | 551 |
| 52 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo                           | fenoxiacetilo                                 | 0 | 580 |
| 53 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo                           | 3-metilbutanoilo                              | 0 | 530 |

|    |                                          |                                               |   |     |
|----|------------------------------------------|-----------------------------------------------|---|-----|
| 54 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoilo | 3-piridinilcarbonilo                          | 0 | 551 |
| 55 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoilo | isobutirilo                                   | 0 | 516 |
| 56 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoilo | 4-morfolinilacetilo                           | 0 | 573 |
| 57 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoilo | 3-piridinilmetilo                             | 0 | 538 |
| 58 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoilo | 4-piridinilmetilo                             | 0 | 537 |
| 59 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoilo | isopropilo                                    | 0 | 488 |
| 60 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoilo | isobutilo                                     | 0 | 502 |
| 61 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzoilo  | t-butoxicarbonilo                             | 0 | 530 |
| 62 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzoilo  | H                                             | 0 | 430 |
| 63 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzoilo  | [1-(t-butoxicarbonil)-4-piperidinil]carbonilo | 0 | 641 |
| 64 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzoilo  | 4-piperidinilcarbonilo                        | 0 | 541 |
| 65 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzoilo  | isonicotinoilo                                | 0 | 535 |
| 66 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzoilo  | fenoxiacetilo                                 | 0 | 564 |
| 67 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzoilo  | 3-metilbutanoilo                              | 0 | 514 |
| 68 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzoilo  | 3-piridinilcarbonilo                          | 0 | 535 |
| 69 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzoilo  | isobutirilo                                   | 0 | 500 |
| 70 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzoilo  | 4-morfolinilacetilo                           | 0 | 557 |
| 71 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzoilo  | 3-piridinilmetilo                             | 0 | 521 |
| 72 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzoilo  | 4-piridinilmetilo                             | 0 | 521 |

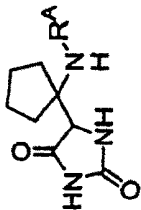
|    |                                                                    |                                               |   |     |
|----|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---|-----|
| 73 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzoílo                            | isopropilo                                    | 0 | 472 |
| 74 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzoílo                            | isobutilo                                     | 0 | 486 |
| 75 | 4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]benzoílo | t-butoxicarbonilo                             | 0 | 570 |
| 76 | 4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]benzoílo | H                                             | 0 | 470 |
| 77 | 4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]benzoílo | [1-(t-butoxicarbonil)-4-piperidinil]carbonilo | 0 | 681 |
| 78 | 4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]benzoílo | 4-piperidinilcarbonilo                        | 0 | 581 |
| 79 | 4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]benzoílo | isonicotinoilo                                | 0 | 575 |
| 80 | 4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]benzoílo | fenoxiacetilo                                 | 0 | 604 |
| 81 | 4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]benzoílo | 3-metilbutanoilo                              | 0 | 554 |
| 82 | 4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]benzoílo | 3-piridinilcarbonilo                          | 0 | 575 |
| 83 | 4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]benzoílo | isobutilo                                     | 0 | 540 |
| 84 | 4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]benzoílo | 4-morfolinilacetilo                           | 0 | 597 |



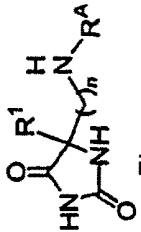
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

|     |                                           |                   |   |     |
|-----|-------------------------------------------|-------------------|---|-----|
| 98  | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzofilo | H                 | 0 | 460 |
| 99  | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzofilo | acetilo           | 0 | 502 |
| 100 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzofilo | t-butoxicarbonilo | 0 | 560 |

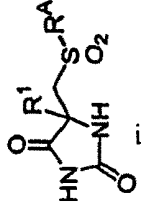
Tabla 2



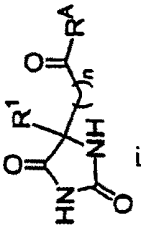
Ej. 113



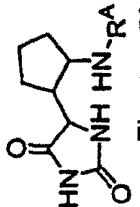
Ej. 108-112



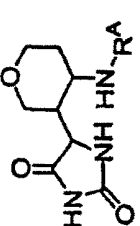
Ej. 107



Ej. 101-104,  
106



Ej. 149-150



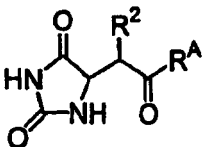
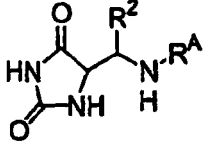
Ej. 148

| Ej  | R <sup>A</sup>                                               | n | MS  |
|-----|--------------------------------------------------------------|---|-----|
| 101 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]anilino                      | 1 | 406 |
| 102 | 4-[(2-isopropil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-1-il)metil]anilino | 1 | 406 |
| 103 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]anilino                      | 1 | 419 |
| 104 | 4-fenoxibencilamino                                          | 1 | 354 |
| 106 | 4-(2-etil-4-quinolinil)metoxi]anilino                        | 2 | 419 |
| 107 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenilo                       | - | 440 |
| 108 | 4-fenoxibenzozilo                                            | - | 340 |
| 109 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo                     | - | 419 |
| 110 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenilo acetilo               | - | 433 |

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

|     |                                                                               |        |   |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------|--------|---|-----|
| 111 | 4-[(2-(metilitio)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-1- <i>il</i> ) metil] benzoílo    | metilo | - | 425 |
| 112 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benceno sulfonilo                             | metilo | - | 456 |
| 113 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo                                      | -      | - | 459 |
| 148 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo                                      | -      | - | 475 |
| 149 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo                                      | -      | - | 459 |
| 150 | 4-[(2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-1- <i>il</i> )metil]benzoílo | -      | - | 486 |

TABLA 3

| Ej  | R <sup>A</sup>                                                                               | R <sup>2</sup>                                                                                    | MS  |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|     | <br>Ej. 105 | <br>Ej. 114-147 |     |
| 105 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]anilino                                                      | metilo                                                                                            | 419 |
| 114 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo                                                     | metilo                                                                                            | 419 |
| 115 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo                                                     | 4-morfolinmetilo                                                                                  | 503 |
| 116 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo                                                     | isopropilo                                                                                        | 447 |
| 117 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo                                                     | isobutilo                                                                                         | 461 |
| 118 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo                                                     | ciclopentilo                                                                                      | 473 |
| 119 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo                                                     | bencilo                                                                                           | 495 |
| 120 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo                                                     | tetrahidro-2H-piran-4-ilo                                                                         | 489 |
| 121 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo                                                     | 1-(t-butoxicarbonil)-4-piperidinilo                                                               | 588 |
| 122 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo                                                     | 4-piperidinilo                                                                                    | 489 |
| 123 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo                                                     | 1-(3-piridinilmetil)-4-piperidinilo                                                               | 579 |
| 124 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo                                                     | 1-(4-piridinilmetil)-4-piperidinilo                                                               | 579 |
| 125 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo                                                     | 1-acetil-4-piperidinilo                                                                           | 530 |
| 126 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo                                                     | 1-(2-propinil)4-piperidinilo                                                                      | 526 |
| 127 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo                                                     | 1-(2,2-dimetilpropanoil)-4-piperidinilo                                                           | 572 |
| 128 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo                                                     | 1-(metilsulfonil)-4-piperidinilo                                                                  | 566 |

|     |                                                                    |                                      |     |
|-----|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----|
| 129 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzoílo                            | 1-acetil-4-piperidinilo              | 514 |
| 130 | 4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]benzoílo | 1-acetil-4-piperidinilo              | 554 |
| 131 | 4-(1,1-dioxido-2,4-dihidro-2H-1-benzotiopiran-4-il)benzoílo        | 1-acetil-4-piperidinilo              | 539 |
| 132 | 4-(2-metil-4-quinolinil)benzoílo                                   | 1-acetil-4-piperidinilo              | 500 |
| 133 | 4-(1-naftilmetoxi)benzoílo                                         | 1-acetil-4-piperidinilo              | 515 |
| 134 | 4-[(5-quinoliniloxi)metil]benzoílo                                 | 1-acetil-4-piperidinilo              | 516 |
| 135 | 4-[(5-isoquinoliniloxi)metil]benzoílo                              | 1-acetil-4-piperidinilo              | 516 |
| 136 | 4-[(2-metil-8-quinolinil)oxi]metil} benzoílo                       | 1-acetil-4-piperidinilo              | 530 |
| 137 | 4-[(2-metilo,4-quinolinil)metoxi]benceno sulfonil                  | 1-acetil-4-piperidinilo              | 566 |
| 138 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo                           | 4-morfolinilcarbonilo                | 518 |
| 139 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo                           | (t-butoxicarbonil)metilo             | 519 |
| 140 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo                           | 2-hidroxi-2-oxoetilo                 | 463 |
| 141 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo                           | 2-(4-morfolinil)-2-oxoetilo          | 532 |
| 142 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo                           | 2-(metilamino)-2-oxoetilo            | 476 |
| 143 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo                           | 2-(t-butilamino)-2-oxoetilo          | 518 |
| 144 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo                           | 2-(1-piperazinil)-2-oxoetilo         | 531 |
| 145 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo                           | 2-(4-metil-1-piperazinil)-2-oxoetilo | 545 |
| 146 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzoílo                            | 2-(4-morfolinil)-2-oxoetilo          | 516 |
| 147 | 4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]benzoílo | 2-(4-morfolinil)-2-oxoetilo          | 556 |

## ES 2 333 412 T3

La Tabla 4 muestra ejemplos representativos adicionales de la presente invención. Cada entrada  $R^B$  en la tabla pretende emparejarse independientemente con cada fórmula al comienzo de la tabla. Por ejemplo, el ejemplo 1 en la Tabla 4 pretende emparejarse con cada una de las siguientes fórmulas A-BZ. A partir de las fórmulas A-AD, si la fórmula contiene las variables  $R^{10}$  y/o n, cada entrada  $R^B$  pretende emparejarse con la designación individual de  $R^{10}$  y/o n, independientemente, cada vez que está presente, se indica a continuación.

$R^{10}$  es H, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, 2-propinilo, acetilo, 2,2-dimetilpropanoilo, t-butoxicarbonilo, 3-metilbutanoilo, isobutirilo, isonicotinoilo, fenoxiacetilo, metanosulfonilo, 3-piridinilmetilo, 4-piridinilmetilo, 3-piridinilcarbonilo, 4-piperidinilcarbonilo, 4-morfolinilacetilo, 4-morfolinmetilo, o [1-(t-butoxicarbonil)-4-piperidinil]carbonilo;

n es 0 ó 1.

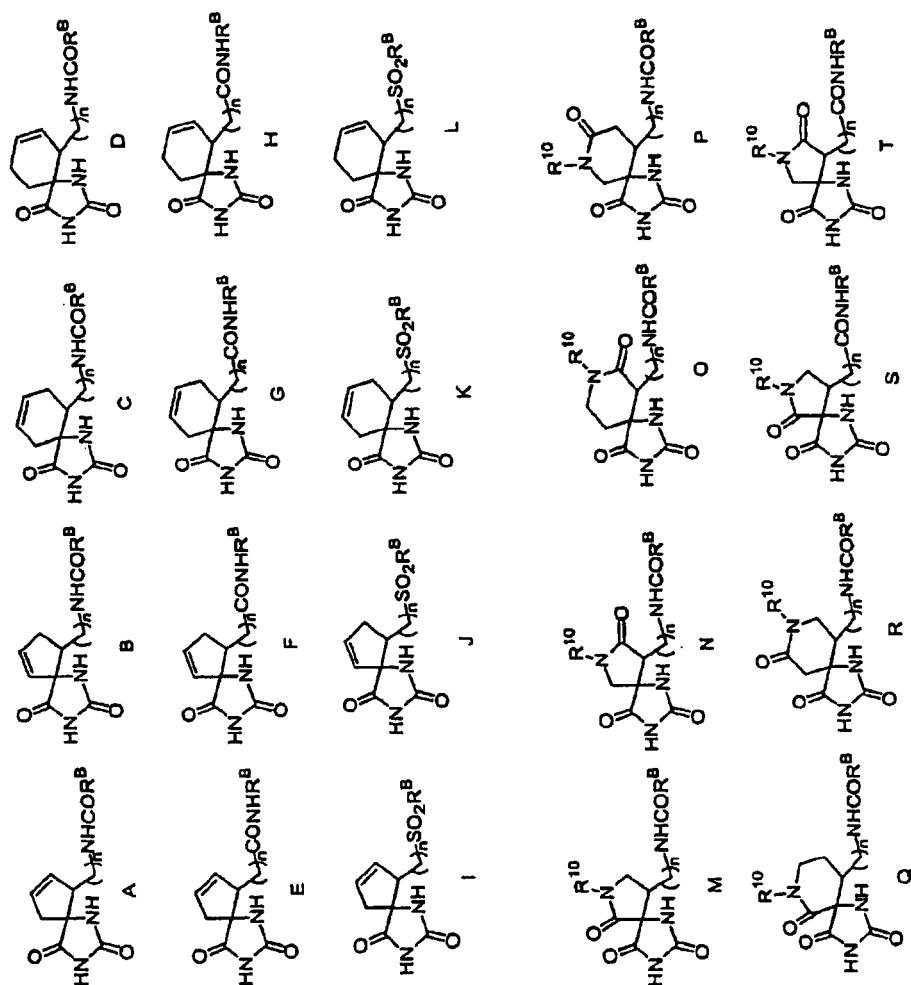
A partir de las fórmulas AE-BZ, si una fórmula contiene las variables  $R^{10}$  y/o n, cada entrada  $R^B$  pretende emparejarse con la designación individual de  $R^{10}$  y/o  $R^1$ , independientemente, cada vez que está presente, se indica a continuación.

$R^{10}$  es H, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, 2-propinilo, acetilo, 2,2-dimetilpropanoilo, t-butoxicarbonilo, 3-metilbutanoilo, isobutirilo, isonicotinoilo, fenoxiacetilo, metanosulfonilo, 3-piridinilmetilo, 4-piridinilmetilo, 3-piridinilcarbonilo, 4-piperidinilcarbonilo, 4-morfolinilacetilo, 4-morfolinmetilo, o [1-(t-butoxicarbonil)-4-piperidinil]carbonilo;

$R^1$  es H o metilo.

(Tabla pasa a página siguiente)

Tabla 4



5

10

15

20

25

30

35

40

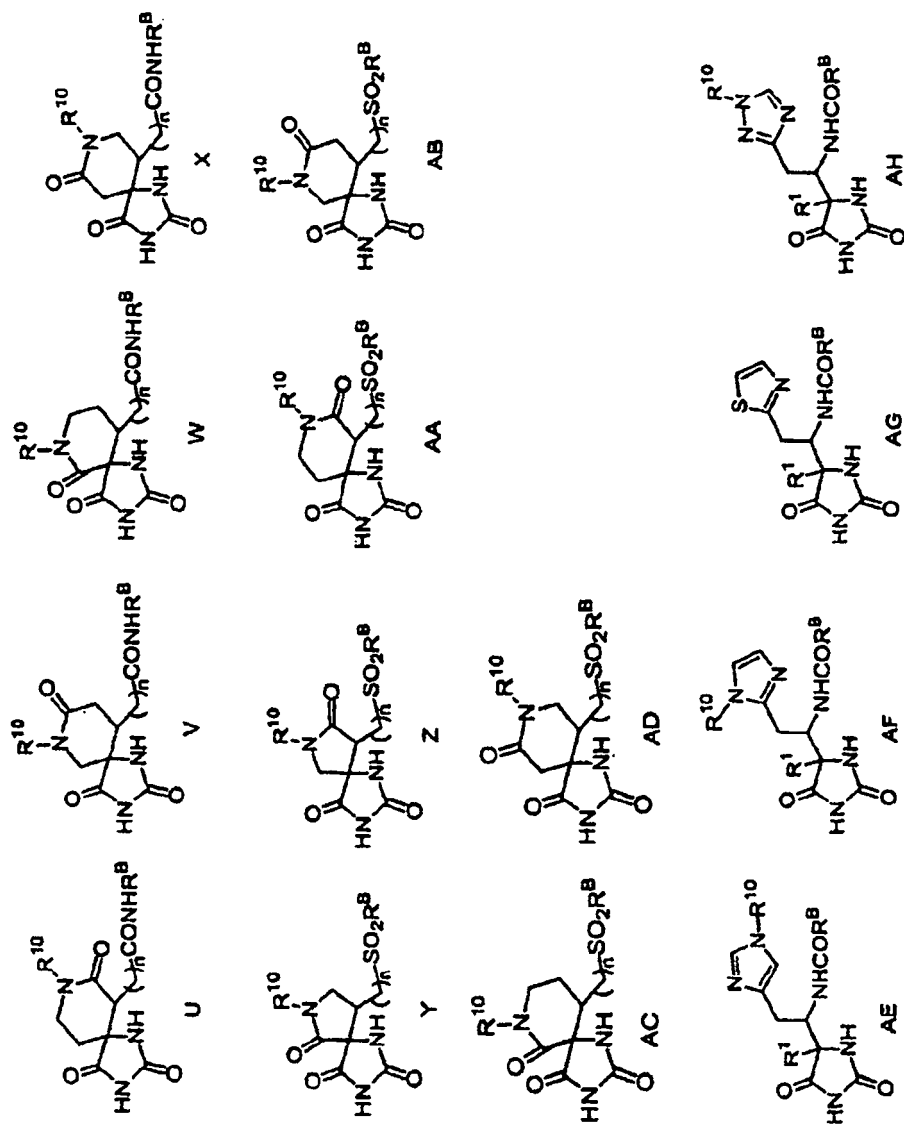
45

50

55

60

65



5

10

15

20

25

30

35

40

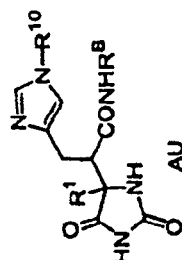
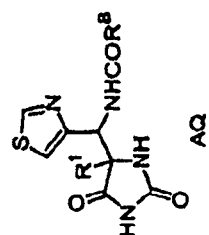
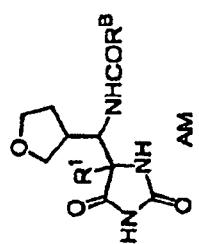
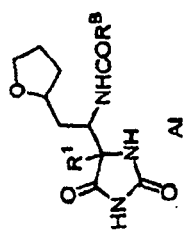
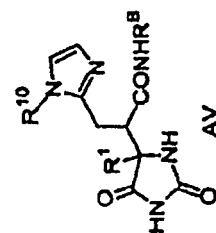
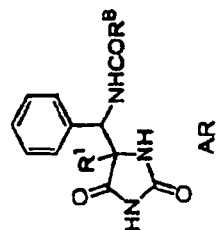
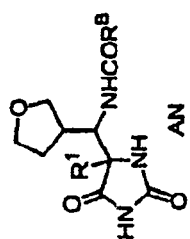
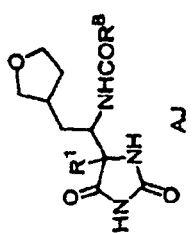
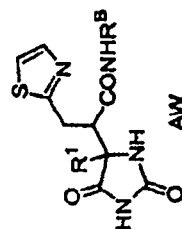
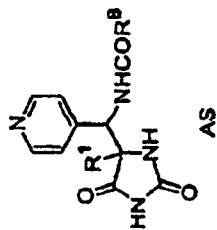
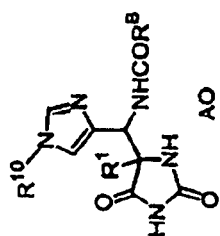
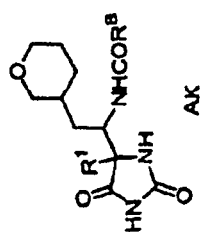
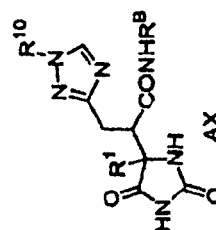
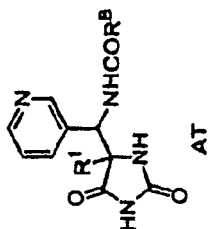
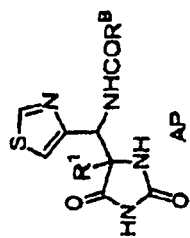
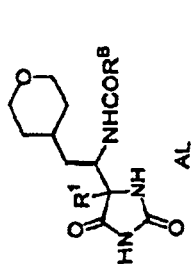
45

50

55

60

65



5

10

15

20

25

30

35

40

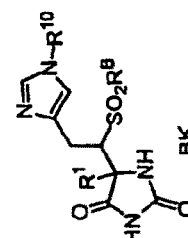
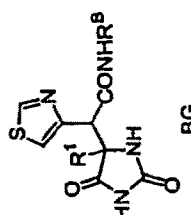
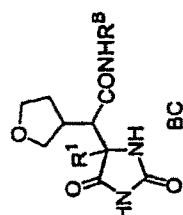
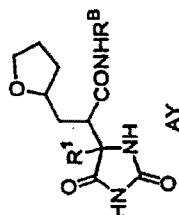
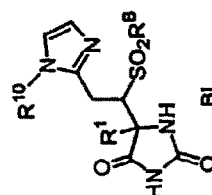
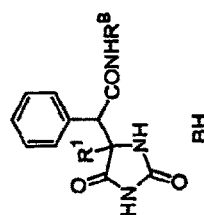
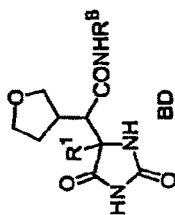
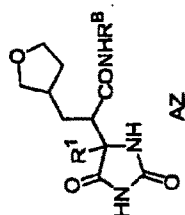
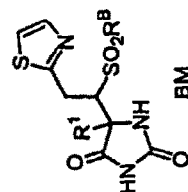
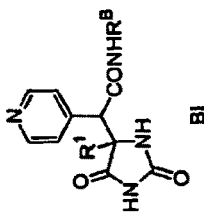
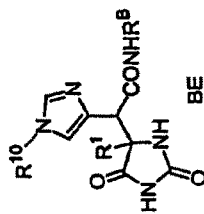
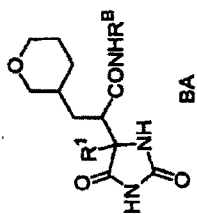
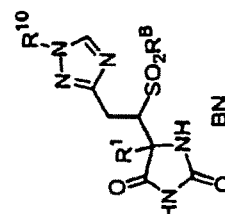
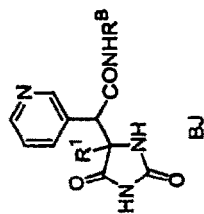
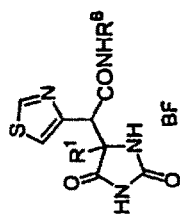
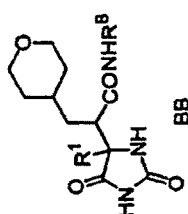
45

50

55

60

65



5

10

15

20

25

30

35

40

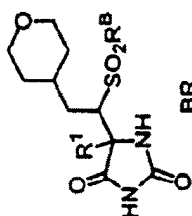
45

50

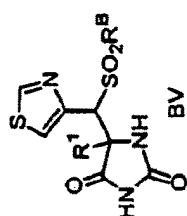
55

60

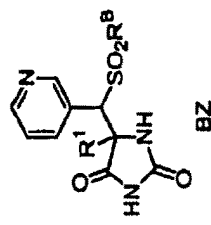
65



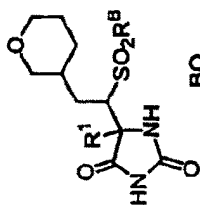
BR



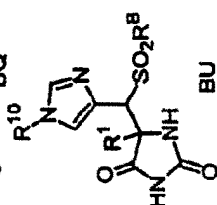
BV



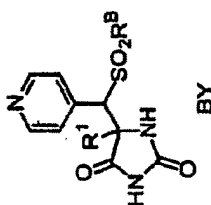
BZ



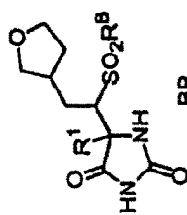
BQ



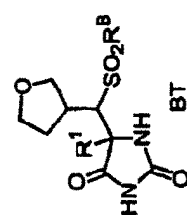
BU



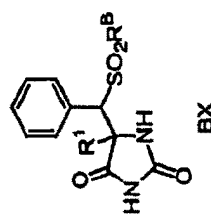
BY



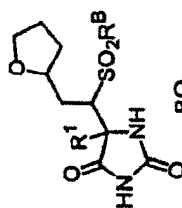
BP



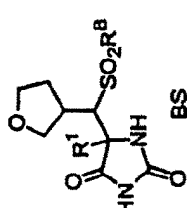
BT



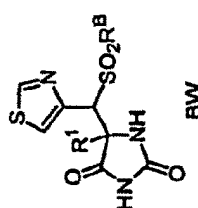
BX



BO



BS



BW

| Ej | R <sup>B</sup>          |
|----|-------------------------|
| 1  | 4-fenilfenilo           |
| 2  | 4-fenoxifenilo          |
| 3  | 4-benciloxifenilo       |
| 4  | 4-(2-metilfenil)fenilo  |
| 5  | 4-(2-metoxifenil)fenilo |

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

|    |                                                            |
|----|------------------------------------------------------------|
| 6  | 4-(3-metilfenil)fenilo                                     |
| 7  | 4-(3-metoxifenil)fenilo                                    |
| 8  | 4-(2-metilfenoxi)fenilo                                    |
| 9  | 4-(2-metoxifenoxi)fenilo                                   |
| 10 | 4-(2-trifluorometilfenil)fenilo                            |
| 11 | 4-(2-trifluorometilfenoxi)fenilo                           |
| 12 | 4-(3,5-dimetilfenil)fenilo                                 |
| 13 | 4-[(2,5-dimetilbencil)oksi]fenilo                          |
| 14 | 4-(4-piridil)fenilo                                        |
| 15 | 4-(3-metil-2-piridil)fenilo                                |
| 16 | 4-[(2-metil-3-piridil)metil]fenilo                         |
| 17 | 4-[(2-metil-3-piridil)metoksi]fenilo                       |
| 18 | 4-[(2,3,5-trimetil-4-piridinil)metil]fenilo                |
| 19 | 4-[(2,3,5-trimetil-4-piridinil)metoksi]fenilo              |
| 20 | 2-[2-(2-metilfenil)] piridilo                              |
| 21 | 5-[2-(2-metoxifenil)] piridilo                             |
| 22 | 4-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]fenilo               |
| 23 | 4-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metoksi]fenilo             |
| 24 | 4-[(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)metil]fenilo            |
| 25 | 4-[(1,3,5-trimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)metoksi]fenilo |

|    |                                                   |
|----|---------------------------------------------------|
| 26 | 4-(1-naftilmetil)fenilo                           |
| 27 | 4-(1-naftilmetoxi)fenilo                          |
| 28 | 4-(4-quinolinil)fenilo                            |
| 29 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]fenilo             |
| 30 | 4-(2-metil-4-quinolinilmetoxi)fenilo              |
| 31 | 4-(2-metil-1-oxo-4-quinolinilmetil)fenilo         |
| 32 | 4-(2-metil-1-oxo-4-quinolinilmetoxi)fenilo        |
| 33 | 4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]amino} fenilo      |
| 34 | {4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]fenil}metilo      |
| 35 | 4-[(2-etil-4-quinolinil)metil]fenilo              |
| 36 | 4-[(2-etil-4-quinolinil)metoxi]fenilo             |
| 37 | 4-{[2-(trifluorometil)-4-quinolinil]metil}fenilo  |
| 38 | 4-{[2-(trifluorometil)-4-quinolinil]metoxi}fenilo |
| 39 | 4-[(5-quinoliniloxi)metil]fenilo                  |
| 40 | 4-[(5-quinoliniloxi)metoxi]fenilo                 |
| 41 | 4-[(2-metil-8-quinolinil)oxi]metil}fenilo         |
| 42 | 4-[(2-metil-8-quinolinil)oxi]metoxi}fenilo        |
| 43 | 4-[(5-isoquinoliniloxi)metil]fenilo               |
| 44 | 4-[(5-isoquinoliniloxi)metoxi]fenilo              |
| 45 | 4-(3-fenil-4,5-dihidro-5-isoxazolil)fenilo        |

|    |                                                             |
|----|-------------------------------------------------------------|
| 46 | 4-[3-(4-piridil)-4,5-dihidro-5-isoxazoli]fenilo             |
| 47 | 4-[3-(3-piridil)-4,5-dihidro-5-isoxazoli]fenilo             |
| 48 | 4-[3-(2-piridil)-4,5-dihidro-5-isoxazoli]fenilo             |
| 49 | 4-[3-(4-quinolini)4,5-dihidro-5-isoxazoli]fenilo            |
| 50 | 4-[3-(2,6-dimetil-4-piridil)-4,5-dihidro-5-isoxazoli]fenilo |
| 51 | 3-metoxi-4-[3-(4-piridil)-4,5-dihidro-5-isoxazoli]fenilo    |
| 52 | 4-[5-(4-piridil)-4,5-dihidro-3-isoxazoli]fenilo             |
| 53 | 4-[5-(3-piridil)-4,5-dihidro-3-isoxazoli]fenilo             |
| 54 | 4-[5-(2-piridil)-4,5-dihidro-3-isoxazoli]fenilo             |
| 55 | 1-[(2-metil-4quinolini)metil]-1H-indol-5-ilo                |
| 56 | 1-[(2-metil-4quinolini)metoxi]-1H-indol-5-ilo               |
| 57 | 4-(1 H-indol-3-ilmetil)fenilo                               |
| 58 | 4-(1 H-indol-3-ilmetoxi)fenilo                              |
| 59 | 4-[(2-metil-1H-indol-3-il)metil]fenilo                      |
| 60 | 4-[(2-metil-1H-indol-3-il)metoxi]fenilo                     |
| 61 | 4-[(2-metil-1H-indol-1-il)-metil]fenilo                     |
| 62 | 4-[(2-metil-1 H-indol-1-il)-metoxi]fenilo                   |
| 63 | 6-[(2-metil-4-quinolini)metil]-1-naftilo                    |
| 64 | 6-[(2-metil-4-quinolini)metoxi]-1-naftilo                   |
| 65 | 6-[(2-metil-4-quinolini)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-1-        |

|    |                                                                   |
|----|-------------------------------------------------------------------|
|    | isoquinolinilo                                                    |
| 66 | 6-[(2-metil-4-quinolinil)metoxil-1,2,3,4-tetrahidro-1-            |
|    | isoquinolinilo                                                    |
| 67 | 4-[(1 H-benzoimidazol-1-il)metil]fenilo                           |
| 68 | 4-[(1 H-benzoimidazol-1-il)metoxi]fenilo                          |
| 69 | 4-[(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)metil]fenilo                    |
| 70 | 4-[(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)metoxi]fenilo                   |
| 71 | 4-[(2-isopropil-1H-benzoimidazol-1-il)metil]fenilo                |
| 72 | 4-[(2-isopropil-1H-benzoimidazol-1-il)metoxi]fenilo               |
| 73 | 4-[(2-trifluorometil-1 H-benzoimidazol-1-il)]metil]fenilo         |
| 74 | 4-[(2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-1-il)]metoxi]fenilo         |
| 75 | 4-[(2-(metiltio)-1H-benzoimidazol-1-il)]metil]fenilo              |
| 76 | 4-[(2-(metiltio)-1H-benzoimidazol-1-il)]metoxi]fenilo             |
| 77 | 4-[(5-fenil-1H-imidazol-1-il)metil]fenilo                         |
| 78 | 4-[(5-fenil-1H-imidazol-1-il)metoxi]fenilo                        |
| 79 | 4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]fenilo  |
| 80 | 4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metoxi]fenilo |
| 81 | 4-[2,2-dimetil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-                    |

|    |                                                                              |
|----|------------------------------------------------------------------------------|
|    | benzotiazin4-il)metil]fenilo                                                 |
| 82 | 4-[2,2-dimetil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metoxi]fenilo |
| 83 | 4-[(2-etilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-metil]fenilo                          |
| 84 | 4-[(2-etilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-metoxi]fenilo                         |
| 85 | 4-(1,3-dihidrofuro[3,4-b]quinolin-9-ilmetil)fenilo                           |
| 86 | 4-(1,3-dihidrofuro[3,4-b]quinolin-9-ilmetoxi)fenil                           |
| 87 | 4-[(2-metil-1-oxido-4-quinolinil)metil]fenilo                                |
| 88 | 4-[(2-metil-1-oxido-4-quinolinil)metoxi]fenilo                               |

## Utilidades

Se espera que los compuestos de fórmula I posean actividad inhibidora de metaloproteasa de matriz y/o agreganasa y/o TNF- $\alpha$ . La actividad inhibidora de MMP de los compuestos de la presente invención se demuestra usando ensayos de actividad MMP, por ejemplo, usando el ensayo descrito a continuación para ensayar inhibidores de actividad de MMP. Se espera que los compuestos de la presente invención sean biodisponibles *in vivo* como se demuestra, por ejemplo, usando el ensayo *ex vivo* descrito a continuación. Se espera que los compuestos de fórmula I tengan capacidad para suprimir/inhibir la degradación del cartílago *in vivo*, por ejemplo, como se demuestra usando el modelo animal de degradación del cartílago agudo descrito a continuación.

Los componentes que proporciona esta invención también deberían ser útiles como patrones y reactivos para determinar la capacidad de potencial farmacéutico para inhibir las MP. Esto se proporcionaría en kits comerciales que comprenden un compuesto de la invención.

Las metaloproteinasas también se han implicado en la degradación de membranas basales para permitir la infiltración de células cancerígenas en la circulación y posterior penetración en otros tejidos que conducen a metástasis tumoral (Stetler-Stevenson, Cancer and Metastasis Reviews, 9, 289-303, 1990). Los compuestos de la presente invención deberían usarse para la prevención y el tratamiento de tumores invasivos por inhibición de este aspecto de metástasis.

Los compuestos de la presente invención deberían ser útiles también para la prevención y el tratamiento de osteopenia asociada con la degradación de cartílago y hueso mediada por metaloproteasa de matriz que aparece en pacientes con osteoporosis.

Los compuestos que inhiben la producción o acción de TACE y/o Agreganasa y/o de las MMP son potencialmente útiles para el tratamiento o profilaxis de diversas enfermedades o afecciones inflamatorias, infecciosas, inmunológicas o malignas. Por tanto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento de diversas enfermedades inflamatorias, infecciosas, inmunológicas o malignas. Estas incluyen infección aguda, respuesta de fase aguda, degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad hepática alcohólica, alergia, asma alérgico, anorexia, aneurisma, aneurisma aórtico, asma, aterosclerosis, dermatitis atópica, enfermedad autoinmune, hepatitis autoinmune, enfermedad de Bechet, caquexia (incluyendo la caquexia producida por cáncer o VIH), enfermedad por deposición de dihidrato de pirofosfato cálcico, efectos cardiovasculares, síndrome de fatiga crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, coagulación, insuficiencia cardíaca congestiva, ulceración corneal, enfermedad de Crohn, artropatía enteropática (incluyendo la enfermedad inflamatoria intestinal), síndrome de Fely, fiebre, síndrome de fibromialgia, enfermedad fibrótica, gingivitis, síndrome de retirada de glucocorticoides, gota, enfermedad de injerto frente a huésped, hemorragia, infección por VIH, lesión alveolar hiperóxica, artritis infecciosa, inflamación, hidrartrosis intermitente, enfermedad de Lyme, meningitis, esclerosis múltiple, miastenia gravis, infección micobacteriana, glaucoma neovascular, osteoartritis, enfermedad inflamatoria pélvica, periodontitis, polimiositis/dermatomiositis, lesión por reperfusión post-isquémica, astenia post-radiación, psoriasis, artritis psoriásica, enfisema pulmonar, pioderma gangrenoso, policondritis recidivante, síndrome de Reiter, fiebre reumática, artritis reumatoide (incluyendo artritis reumatoide juvenil y artritis reumatoide adulta), sarcoidosis, escleroderma, síndrome séptico, enfermedad de Still, choque, síndrome de Sjogren, enfermedades inflamatorias de la piel, desarrollo de tumores sólidos e invasión tumoral por metástasis secundarias, espondilitis, apoplejía, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, uveítis, vasculitis y granulomatosis de Wegener.

Se ha demostrado que algunos compuestos de la presente invención inhiben la producción de TNF en ratones estimulados con lipopolisacáridos, por ejemplo, usando el ensayo para la inducción de TNF en sangre entera en ratones y seres humanos como se describe a continuación.

Se ha demostrado que algunos compuestos de la presente invención inhiben la agreganasa, una enzima clave en la degradación del cartílago, como se determina por el ensayo de agreganasa descrito a continuación.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en solitario o en combinación con uno o más agentes anti-inflamatorios adicionales. Estos agentes incluyen, pero sin limitación, inhibidores selectivos de COX-2, antagonistas de interleucina-1, inhibidores de dihidroorotato sintasa, inhibidores de quinasa p38 MAP, inhibidores de TNF- $\alpha$  y agentes secuestrantes de TNF- $\alpha$ .

Por “administrado en combinación” o “terapia en combinación” significa que un compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran al mismo tiempo al mamífero a tratar. Cuando se administra en combinación cada componente puede administrarse al mismo tiempo o de manera secuencial en cualquier orden en diferentes momentos. Por tanto, cada componente puede administrarse por separado pero lo suficientemente próximos en el tiempo para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

La expresión inhibidores selectivos de COX-2, como se usa en este documento, se refiere a agentes que inhiben selectivamente la función de COX-2. Dichos agentes incluyen, pero sin limitación, celecoxib (Celebrex), rofecoxib (Vioxx), meloxicam (Movicox), etoricoxib y valdecoxib.

Los agentes secuestrantes de TNF- $\alpha$  que pueden usarse en combinación con los compuestos de la invención, son proteínas de unión de TNF- $\alpha$  o anticuerpos anti-TNF- $\alpha$ . Estos agentes incluyen, pero sin limitación, etanercept (Enbrel), infliximab (Remicade), adalimumab (D2E7), CDP-571 (Humicade) y CDP-870.

- 5 Otros agentes anti-inflamatorios que pueden usarse en combinación con los compuestos de esta invención, incluyen, pero sin limitación, metotrexato, antagonistas de interleuquina-1 (por ejemplo, anakinra (Kineret)), inhibidores de dihidroorotato sintasa (por ejemplo, leflunomida (Arava)) e inhibidores de quinasa p38 MAP.

- 10 La administración de los compuestos de la presente invención en combinación con dicho agente terapéutico adicional, puede añadir una ventaja eficaz sobre los compuestos y agentes en solitario y pueden hacerlo porque permiten el uso de dosis reducidas de cada uno. Una dosificación reducida minimiza el potencial de efectos secundarios, proporcionando de esta manera un margen de seguridad aumentado.

- 15 Como se usa en este documento “ $\mu$ g” significa microgramo, “mg” significa miligramo, “g” significa gramo, “ $\mu$ l” significa microlitro, “ml” significa mililitro, “l” significa litro, “nM” significa nanomolar, “ $\mu$ M” significa micromolar, “mM” significa milimolar, “M” significa molar y “nm” significa nanómetro. “Patrones Sigma para la Sigma-Aldrich Corp. of St. Louis, MO”.

- 20 Se considera que un compuesto es activo si tiene un valor  $CI_{50}$  o  $K_i$  menor de aproximadamente 10  $\mu$ M para la inhibición de una MP deseada. Los compuestos preferidos de la presente invención tienen valores de  $K_i$  o  $CI_{50} \leq 1 \mu$ M. Los compuestos más preferidos de la presente invención tienen valores de  $K_i$  o  $CI_{50} \leq 0,1 \mu$ M. Incluso los compuestos más preferidos de la presente invención tienen valores de  $K_i$  o  $CI_{50} < 0,01 \mu$ M. Los compuestos aún más preferidos de la presente invención tienen valores de  $K_i$  o  $CI_{50} < 0,001 \mu$ M.

#### 25 *Ensayo Enzimático de Agrecanasa*

- 30 Se desarrolló un nuevo ensayo enzimático para detectar inhibidores potenciales de agrecanasa. Este ensayo usa agrecanasa activa acumulada en el medio a partir de cartílago nasal bovino estimulado (BNC) o fuentes de cartílago relacionadas y monómero de agrecan cartilaginosa purificado o un fragmento del mismo como sustrato.

- 35 La concentración de sustrato, periodo de tiempo de incubación de agrecanasa y cantidad de producto cargado para el análisis de Western se optimizó para el uso de este ensayo de selección de supuestos inhibidores de agrecanasa. La agrecanasa se genera estimulando cortes de cartílago con interleuquina-1 (IL-1), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) u otros estímulos.

- 40 Las metaloproteinasas de matriz (MMP) se secretan a partir de cartílago en forma de zimógeno inactivo después de la estimulación, aunque las enzimas activas están presentes dentro de la matriz. Se ha demostrado que después de consumirse la matriz de agrecan extracelular, las MMP activas se liberan al medio de cultivo (Tortorella, MD, y col. Trans. Ortho. Res. Soc. 1995, 20, 341). Por lo tanto, para acumular agrecanasa de BNC en el medio de cultivo, primero se consume el agrecan endógeno mediante estimulación con 500 ng/ml de IL- $\beta$  humana recombinante durante 6 días con cambios de medio cada 2 días. Después se estimula el cartílago durante 8 días más sin cambiar el medio para permitir la acumulación de agrecanasa soluble, activa en el medio de cultivo. Para disminuir la cantidad de otras metaloproteinasas de matriz liberadas al medio durante la acumulación de agrecanasa, se incluyen agentes que inhiben la biosíntesis de MMP-1, -2, -3 y -9 durante la estimulación. Este medio condicionado de BNC, que contiene actividad agrecanasa después se usa como fuente de agrecanasa para el ensayo. La actividad enzimática de la agrecanasa se detecta controlando la producción de fragmentos de agrecan producidos exclusivamente por escisión del enlace Glu373-Ala374 en el interior de la proteína del núcleo de agrecan por análisis de Western usando el anticuerpo monoclonal, BC-3 (Hughes, CE, y col., Biochem J 306: 799-804, 1995). Este anticuerpo reconoce los fragmentos de agrecan con el extremo N 374ARGSVIL, generado tras la escisión por agrecanasa. El anticuerpo BC-3 reconoce este neopéptido únicamente cuando se encuentra en su extremo N y no cuando está presente internamente en el interior de los fragmentos de agrecan o en el interior del núcleo de la proteína de agrecan. Otras proteasas producidas por cartílago en respuesta a IL-1 no escinden el agrecan en el sitio agrecanasa Glu373-Ala374; sin embargo, únicamente se detectan productos producidos tras la escisión por agrecanasa. Los estudios cinéticos que usan este ensayo producen un  $K_m$  de 1,5  $\pm$  0,35  $\mu$ M de agrecanasa.

- 50 Para evaluar la inhibición de agrecanasa, los compuestos se preparan como reservas de 10 mM en DMSO, agua u otros disolventes y se diluyen para concentraciones apropiadas en agua. El fármaco (50  $\mu$ l) se añade a 50  $\mu$ l de medio que contiene agrecanasa y a 50  $\mu$ l de sustrato de agrecan 2 mg/ml y se lleva hasta un volumen final de 200  $\mu$ l en Tris 0,2 M, pH 7,6, que contiene NaCl 0,4 M y  $CaCl_2$  40 mM. Este ensayo se procesa durante 4 horas a 37°C, se interrumpe con EDTA 20 mM y se analiza para productos generados a partir de agrecanasa. Como control positivo se incluye una muestra que contiene la enzima y el sustrato sin fármaco y la enzima incubada sin sustrato sirve como medida de fondo.

- 65 Para que el anticuerpo BC-3 reconozca el epítipo ARGSVIL en la proteína del núcleo es necesario eliminar las cadenas laterales de glicosaminoglicano del agrecan. Por lo tanto, para el análisis de fragmentos de grecan generados por escisión en el sitio Glu373 Ala374, los fragmentos de proteoglicanos y proteoglicanos se desglicosilan enzimáticamente con ABC condroitinasa (0,1 unidades/10  $\mu$ g GAG) durante 2 horas a 37°C y después con keratanasa (0,1

unidades/10 ug GAG) y keratanasa II (0,002 unidades/10 ug GAG) durante 2 horas a 37°C en tampón que contiene acetato sódico 50 mM, Tris/HCl 0,1 M, pH 6,5. Después de la digestión, el agregan en las muestras se precipita con 5 volúmenes de acetona y se resuspende en 30 ul de tampón de muestra SDS glicina Tris (Novex) que contiene 2,5% de beta mercaptoetanol. Las muestras se cargan y después se separan por SDS-PAGE en condiciones reducidas con geles en gradiente del 4-12%, se transfieren a nitrocelulosa y se inmunolocalizan con dilución de anticuerpo BC3 1:500. Posteriormente, las membranas se incuban con una dilución 1:5000 de anticuerpo secundario de cabra anti-IgG de ratón con fosfatasa alcalina y catabolitos de agregan visualizados por incubación con sustrato apropiado durante 10-30 minutos para conseguir el desarrollo óptimo de color. Las transferencias se cuantifican por densitometría de barrido y la inhibición de la agreganasa se determina comparando la cantidad de producto producido en presencia frente la ausencia de compuesto.

#### *Ensayo de TNF en PBMC*

A partir de sangre de donantes normales se obtuvieron, por leucoforesis, células mononucleares de sangre periférica humana (PBMC) y se aislaron por separación de densidad de Ficoll-Paque. Las PBMC se suspendieron en 0,5 ml de RPMI 1640 sin suero a  $2 \times 10^6$  células/ml en placas de poliestireno de 96 pocillos. Las células se preincubaron 10 minutos con compuesto, después se estimularon con LPS (Lipopolisacárido, *Salmonella typhimurium*) 1 µg/ml para inducir la producción de TNF. Después de una incubación de 5 horas a 37°C en aire al 95%, CO<sub>2</sub> ambiental al 5%, se retiró el sobrenadante del cultivo y se ensayó por ELISA de tipo sándwich convencional para la producción de TNF.

#### *Ensayo de TNF en Sangre Entera Humana*

Se extrajo sangre de donantes normales en tubos que contenían 143 unidades USP de heparina/10 ml. 225 ul de sangre se sembraron en placas directamente en tubos de polipropileno estériles. Los compuestos se diluyeron en medio DMSO/sin suero y se añadieron a las muestras de sangre hasta una concentración final de los compuestos de 50, 10, 5, 1, 0,5, 0,1, y 0,01 µM. La concentración final de DMSO no superó el 0,5%. Los compuestos se preincubaron durante 15 minutos antes de añadir LPS 100 ng/ml. Se incubaron las placas durante 5 horas en una atmósfera de CO<sub>2</sub> al 5% en aire. Transcurridas las 5 horas, se añadieron a cada tubo 750 ul de medio sin suero y las muestras se centrifugaron a 1200 RPM durante 10 minutos. Se recogió el sobrenadante de la parte superior y se ensayó para la producción de TNF-alfa por un ELISA de tipo sándwich convencional. La capacidad de los compuestos para inhibir la producción de TNF-alfa en el 50% comparado con los cultivos tratados con DMSO se proporciona mediante el valor CI<sub>50</sub>.

#### *Inducción de TNF en Ratones*

Los compuestos del ensayo se administraron a ratones por I. P. o P. O. en el momento cero. Inmediatamente después de la administración del compuesto, los ratones recibieron una inyección I. P. de 20 mg de D-galactosamina más 10 µg de lipopolisacárido. Una hora después, los animales se anestesiaron y se desangraron con punción cardiaca. El plasma sanguíneo se evaluó para los niveles de TNF por un ELISA específico para TNF de ratón. La administración de los compuestos representativos de la presente invención en ratones produce una supresión de los niveles de TNF en plasma dependiente de la dosis a la hora uno en el ensayo anterior.

#### *Ensayos de MMP*

Las actividades enzimáticas de MMP-1, 2, 3, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15 y 16 se midieron a 25°C con un ensayo fluorométrico (Copeland, R. A. y col. Bioorganic Med. Chem. Lett. 1995, 5, 1947-1952). Las concentraciones enzimáticas finales en el ensayo eran entre 0,05 y 10 nM dependiendo de la enzima y la potencia del inhibidor ensayado. El sustrato peptídico permisivo, MCA-Pro-Leu-Gly-Leu-DPA-Ala-Arg-NH<sub>2</sub>, se presentó a una concentración final de 10 uM en todos los ensayos. Las velocidades iniciales, en presencia o ausencia de inhibidor, se midieron como pendientes de la parte lineal de las curvas de progreso del producto. Los valores CI<sub>50</sub> se determinaron representando la dependencia de la concentración del inhibidor de la velocidad fraccional para cada enzima, y se ajustaron los datos mediante métodos de mínimos cuadrados no lineales para una ecuación isotérmica convencional (Copeland, R. A. Enzymes: A practical Introduction to Structure Mechanism and Data Analysis. Wiley-VHC, New York, 1996, págs. 187-223). Se dio por supuesto que todos los compuestos estudiados en este ensayo actuaban como inhibidores competitivos de la enzima, uniéndose al átomo Zn del sitio activo como previamente se demostró por estudios cristalográficos de complejos de MMP-3 con ácidos hidroxámicos relacionados (Rockwell, A. y col. J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 10337-10338). En base a la suposición de inhibición competitiva, los valores CI<sub>50</sub> se convirtieron a valores K<sub>i</sub> como previamente se ha descrito.

Los compuestos ensayados en el ensayo anterior se consideraron que eran activos si mostraban una K<sub>i</sub> ≤ 10 µM. Los compuestos preferidos de la presente invención tienen valores de K<sub>i</sub> ≤ 1 µM. Los compuestos más preferidos de la presente invención tienen valores de K<sub>i</sub> < 0,1 µM. Incluso los compuestos más preferidos de la presente invención tienen valores de K<sub>i</sub> < 0,01 µM. Los compuestos aún más preferidos de la presente invención tienen valores K<sub>i</sub> < 0,001 µM.

Usando la metodología descrita anteriormente, se descubrió que varios compuestos de la presente invención muestran valores de  $K_i \leq 10 \mu\text{M}$ , confirmando de esta manera la utilidad de los compuestos de la presente invención.

### *Dosificación y Formulación*

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral usando una dosificación farmacéuticamente aceptable conocida en la técnica para dicha administración. El ingrediente activo puede administrarse en formas de dosificación sólida tales como polvos secos, gránulos, comprimidos o cápsulas, o en formas de dosificación líquida tales como jarabes o suspensiones acuosas. El ingrediente activo puede administrarse en solitario, pero generalmente se administra con un vehículo farmacéutico. Un tratado valioso con respecto a las formas de dosificación farmacéutica es Remington Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en dichas formas de dosificación oral como comprimidos, cápsulas (incluyendo cada una de ellas formulaciones de liberación prolongada o de liberación temporalizada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, pigmentos, suspensiones, jarabes y emulsiones. Así mismo, también pueden administrarse de forma intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, usando todas las formas de dosificación bien conocidas por los especialistas habituales en la técnica farmacéutica. Puede emplearse una cantidad eficaz pero no tóxica del compuesto deseado como un agente antiinflamatorio y antiartrítico.

Los compuestos de esta invención pueden administrarse por cualquier medio que genere contacto del agente activo con el sitio de acción del agente en el cuerpo de un mamífero. Pueden administrarse por cualquier medio convencional disponible para usar en conjunción con agentes farmacéuticos o terapéuticos individuales o en una combinación de agentes terapéuticos. Pueden administrarse en solitario, pero generalmente se administran con un vehículo farmacéutico seleccionado basándose en la vía de administración seleccionada y en la práctica farmacéutica convencional.

El régimen de dosificación para los compuestos de la presente invención variarán, por supuesto, en función de factores conocidos, tales como características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; la especie, edad, sexo, salud, estado médico, y peso del receptor; la naturaleza y alcance de los síntomas; el tipo de tratamiento concurrente; la frecuencia de tratamiento, la vía de administración, la función renal y hepática del paciente y el efecto deseado. Un médico o veterinario especialista habitual puede prescribir y determinar fácilmente la cantidad eficaz del fármaco necesario para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la afección.

A modo de guía general, la dosificación oral diaria para cada ingrediente activo, cuando se usa para los efectos indicados, variará entre aproximadamente 0,001 a 1.000 mg/kg de peso corporal, preferiblemente entre aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal por día y más preferiblemente entre 1,0 a 20 mg/kg/día. Para un humano adulto macho normal de aproximadamente 70 kg de peso corporal, esto se traduce a una dosificación de 70 a 1400 mg/día. Por vía intravenosa, las dosis más preferidas variarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. Ventajosamente, los compuestos de la presente invención puede administrarse en una dosis diaria única, o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces diarias.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse de forma intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o a través de vías transdérmicas, usando las formas de parches de piel transdérmicos bien conocidos por los especialistas habituales en esa técnica. Para administrarse en forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de la dosificación será, por supuesto, continua en lugar de intermitente durante todo el régimen de dosificación.

En los procedimientos de la presente invención, los compuestos descritos con detalle en este documento pueden formar el ingrediente activo, y se administran típicamente en mezcla con diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticamente adecuados, (denominados colectivamente en este documento como materiales vehículo) seleccionados adecuadamente con respecto a la forma de administración prevista, esto es, comprimidos orales, cápsulas, elixires, jarabes y similares y en coherencia con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de comprimido o cápsula, el componente del fármaco activo puede combinarse con un vehículo inerte, oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metil celulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato cálcico, manitol, sorbitol y similares; para la administración oral en forma líquida, los componentes del fármaco orales pueden combinarse con cualquier vehículo inerte, no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse en la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de sistemas de suministro liposómico, tales como pequeñas vesículas unilaminares, vesículas grandes unilaminares y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la invención también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos dirigibles de fármaco. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxi propilmetacrilamida-fenol, polihidroxi etilaspirtamida-fenol o polietileno de polilisina sustituido con restos palmitoilo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxi butírico, polioctoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacilatos y copolímeros de hidrogeles de bloque reticulados o anfipáticos.

Las formas de dosificación (composiciones farmacéuticas) adecuadas para la administración pueden contener de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 100 miligramos del ingrediente activo por unidad de dosificación. En estas composiciones farmacéuticas el ingrediente activo estará presente habitualmente en una cantidad de aproximadamente 0,5-95% en peso en base al peso total de la composición.

El ingrediente activo puede administrarse por vía oral en formas de dosificación sólida, tales como cápsulas, comprimidos y polvos o en formas de dosificación líquida, tales como elixires, jarabes y suspensiones. También puede administrarse por vía parenteral, en formas de dosificación líquida estéril.

Las cápsulas de gelatina pueden contener el ingrediente activo y vehículos en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Pueden usarse diluyentes similares para preparar comprimidos por compresión. Tanto los comprimidos como las cápsulas pueden prepararse como productos de liberación prolongada para proporcionar la liberación continua de la medicación durante horas. Los comprimidos preparados por compresión pueden revestirse con azúcar o revestirse con una película para enmascarar algún sabor desagradable y proteger el comprimido de la atmósfera, o revestirse de forma entérica para la disgregación selectiva en el tracto gastrointestinal. Las formas de dosificación líquida para la administración oral puede contener colorantes y saporíferos para aumentar la aceptación del paciente. En general, el agua, un aceite adecuado, salina, dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones de azúcar y glicoles relacionados tales como propilenglicol o polietilenglicoles son vehículos adecuados para las soluciones parenterales. Las soluciones para administración parenteral preferiblemente contienen una sal hidrosoluble del ingrediente activo, agentes estabilizantes adecuados y si es necesario, sustancias tamponantes. Los agentes antioxidantes tales como bisulfito de sodio, sulfito de sodio o ácido ascórbico en solitario o en combinación, son agentes estabilizantes adecuados. También se usa el ácido cítrico y sus sales y EDTA sódico. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metil o propil parabeno y clorobutanol.

Los vehículos farmacéuticos adecuados se describen en Remington Pharmaceutical Sciences, Marck Publishing Company, un texto de referencia convencional en este campo. Las formas de dosificación farmacéutica adecuadas para la administración de los compuestos de esta invención pueden ilustrarse de la siguiente manera:

#### *Cápsulas*

Las cápsulas se preparan por procedimientos convencionales de manera que la unidad de dosificación es de 500 miligramos del ingrediente activo, 100 mg de celulosa y 10 miligramos de estearato de magnesio.

También puede prepararse una gran cantidad de cápsulas unitarias rellenando cápsulas de gelatina dura de dos piezas cada una con 100 miligramos de ingrediente activo en polvo, 150 miligramos de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 miligramos de estearato de magnesio.

#### *Jarabe*

|                                     | % en Peso         |
|-------------------------------------|-------------------|
| Ingrediente activo                  | 10                |
| Azúcar líquido                      | 50                |
| Sorbitol                            | 20                |
| Glicerina                           | 5                 |
| Saporífero, Colorante y Conservante | según se requiera |
| Agua                                | según se requiera |

El volumen final se eleva al 100% añadiendo agua destilada.

## ES 2 333 412 T3

### *Suspensión Acuosa*

|    |                                                          | % en Peso         |
|----|----------------------------------------------------------|-------------------|
| 5  | <b>Ingrediente activo</b>                                | 10                |
|    | <b>Sacarina Sódica</b>                                   | 0,01              |
| 10 | <b>Keltrol® (Goma de Xantano de Calidad Alimentaria)</b> | 0,2               |
|    | <b>Azúcar líquido</b>                                    | 5                 |
|    | <b>Saporífero, Colorante y Conservante</b>               | según se requiera |
| 15 | <b>Agua</b>                                              | según se requiera |

La goma de xantano se añade muy despacio en el agua destilada antes de añadir el ingrediente activo y el resto de los ingredientes en la formulación. La suspensión final se pasa a través de un homogenizador para asegurar la elegancia del producto final.

### *Polvo Resuspendible*

|    |                                    | % en Peso |
|----|------------------------------------|-----------|
| 25 | <b>Ingrediente activo</b>          | 50,0      |
|    | <b>Lactosa</b>                     | 35,0      |
| 30 | <b>Azúcar</b>                      | 10,0      |
|    | <b>Acacia</b>                      | 4,7       |
| 35 | <b>Carboximetilcelulosa Sódica</b> | 0,3       |

Cada ingrediente se pulveriza finamente y después se mezcla de manera uniforme. Como alternativa, el polvo puede separarse como una suspensión y después secarse por pulverización.

### *Gel Semi-Sólido*

|    |                                            | % en Peso         |
|----|--------------------------------------------|-------------------|
| 45 | <b>Ingrediente activo</b>                  | 10                |
|    | <b>Sacarina Sódica</b>                     | 0,02              |
| 50 | <b>Gelatina</b>                            | 2                 |
|    | <b>Saporífero, Colorante y Conservante</b> | según se requiera |
|    | <b>Agua</b>                                | según se requiera |

La gelatina se prepara en agua caliente. El ingrediente activo finamente pulverizado, se suspende en la solución de gelatina y después se mezcla en su interior el resto de los ingredientes. La suspensión se rellena en un recipiente de envasado adecuado y se enfría para formar el gel.

## ES 2 333 412 T3

### *Pasta Semi-Sólida*

#### % en Peso

|    |                                            |                          |
|----|--------------------------------------------|--------------------------|
| 5  | <b>Ingrediente Activo</b>                  | <b>10</b>                |
|    | <b>Gelcarin® (goma de Carragenina)</b>     | <b>1</b>                 |
|    | <b>Sacarina Sódica</b>                     | <b>0,01</b>              |
| 10 | <b>Gelatina</b>                            | <b>2</b>                 |
|    | <b>Saporífero, Colorante y Conservante</b> | <b>según se requiera</b> |
| 15 | <b>Agua</b>                                | <b>según se requiera</b> |

El Gelcarin® se disuelve en agua caliente (aproximadamente 80°C) y después el ingrediente activo en polvo fino se suspende en esta solución. La sacarina sódica y el resto de los ingredientes de la formulación se añaden a la suspensión cuando aún está caliente. La suspensión se homogeneiza y después se rellena en envases adecuados.

### *Pasta Emulsificante*

#### % en Peso

|    |                             |             |
|----|-----------------------------|-------------|
| 25 | <b>Ingrediente Activo</b>   | <b>30</b>   |
|    | <b>Tween® 80 y Span® 80</b> | <b>6</b>    |
| 30 | <b>Keltrol®</b>             | <b>0,5</b>  |
|    | <b>Aceite Mineral</b>       | <b>63,5</b> |

Todos los ingredientes se mezclan juntos cuidadosamente para preparar una pasta homogénea.

### *Cápsulas de Gelatina Blanda*

Se prepara una mezcla del ingrediente activo en un aceite digerible tal como aceite de soja, aceite de algodón o de oliva y se inyecta en gelatina mediante una bomba de desplazamiento positivo para formar cápsulas de gelatina blanda que contienen 100 mg del ingrediente activo. Las cápsulas después se lavan y se secan.

### *Comprimidos*

Los comprimidos se preparan mediante procedimientos convencionales de manera que la unidad de dosificación es 500 miligramos del ingrediente activo, 150 miligramos de lactosa, 50 mg de celulosa y 10 miligramos de estearato de magnesio.

También pueden prepararse gran cantidad de comprimidos por procedimientos convencionales de manera que la unidad de dosificación es de 100 miligramos del ingrediente activo, 0,2 miligramos de dióxido de silicio coloidal, 5 miligramos de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón y 98,8 miligramos de lactosa. Pueden aplicarse revestimientos apropiados para aumentar la palatabilidad o la absorción retardada.

### *Inyectable*

Se prepara una composición parenteral adecuada para la administración por inyección agitando el 1,5% en peso del ingrediente activo en 10% en volumen de propilenglicol y agua. La solución se hace isotónica con cloruro de sodio y se esteriliza.

### *Suspensión*

Se prepara una suspensión acuosa para administración oral de manera que cada 5 ml contenga 100 mg del ingrediente activo finamente dividido, 200 mg de carboximetilcelulosa sódica, 5 mg de benzoato sódico, 1,0 g de solución de sorbitol, U. S. P., y 0,025 ml de vainilina.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con un segundo agente terapéutico, especialmente fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE). El compuesto de Fórmula I y dicho segundo agente terapéutico pueden administrarse por separado o en combinación física en una unidad de dosificación única, en cualquier forma de dosificación y por diversas vías de administración, como se ha descrito anteriormente.

El compuesto de Fórmula I puede formularse junto con el segundo agente terapéutico en una unidad de dosificación única (es decir, combinados entre sí en una cápsula, comprimido, polvo o líquido, etc.) Cuando el compuesto de Fórmula I y el segundo agente terapéutico no se formulan juntos en una unidad de dosificación única, el compuesto de Fórmula I y el segundo agente terapéutico pueden administrarse esencialmente al mismo tiempo, o en cualquier orden; por ejemplo el compuesto de Fórmula I puede administrarse en primer lugar, seguido de la administración del segundo agente. Cuando no se administran al mismo tiempo, preferiblemente la administración del compuesto de fórmula I y el segundo agente terapéutico se realiza al menos aproximadamente con una hora de diferencia, más preferiblemente con menos de aproximadamente de 5 a 30 minutos de diferencia.

Preferiblemente la vía de administración del compuesto de Fórmula I es oral. Sin embargo es preferible que tanto el compuesto de Fórmula I como el segundo agente terapéutico se administren por la misma vía (es decir, por ejemplo, ambos por vía oral), si se desea, cada uno puede administrarse por diferentes vías y en diferentes formas de dosificación (es decir, por ejemplo, un componente del producto de la combinación puede administrarse por vía oral y el otro componente puede administrarse por vía intravenosa).

La dosificación del compuesto de Fórmula I cuando se administra solo o en combinación con un segundo agente terapéutico puede variar dependiendo de diversos factores tales como las características farmacodinámicas del agente en particular y su modo y vía de administración, edad, salud y peso del receptor, la naturaleza y alcance de los síntomas, el tipo de tratamiento concurrente, la frecuencia del tratamiento y el efecto deseado como se ha descrito anteriormente.

Particularmente cuando se proporciona como una unidad de dosificación única, existe la posibilidad de una interacción química entre los ingredientes activos combinados. Por este motivo, cuando el compuesto de Fórmula I y un segundo agente terapéutico se combinan en una unidad de dosificación única se formulan de manera que aunque los ingredientes activos se combinen en una unidad de dosificación única, se minimice el contacto físico entre los ingredientes activos (es decir, se reduzca). Por ejemplo, un ingrediente activo puede revestirse entéricamente. Revestiendo entéricamente uno de los ingredientes activos, es posible no sólo minimizar el contacto entre los ingredientes activos combinados, sino que también, es posible controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal de manera que uno de estos componentes no se libere en el estómago sino que se libere en el intestino. Uno de los ingredientes activos también puede revestirse con un material de liberación prolongada que efectúa una liberación prolongada a lo largo del tracto gastrointestinal y también sirve para minimizar el contacto físico entre los ingredientes activos combinados. Además, el componente de liberación prolongada puede adicionalmente revestirse entéricamente de manera que la liberación de este componente se produce sólo en el intestino. Otro planteamiento aun implicaría la formulación de un producto de combinación en el que un componente se reviste con un polímero de liberación entérica y/o prolongada y el otro componente también se reviste con un polímero tal como hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) de grado de viscosidad reducido u otros materiales apropiados conocidos en la técnica, para separar adicionalmente los compuestos activos. El revestimiento polimérico sirve para formar una barrera adicional en la interacción con el otro componente.

Estos y otros modos para minimizar el contacto entre los componentes de productos de combinación de la presente invención, administrados en una forma de dosificación única o administrados en formas separadas pero al mismo tiempo del mismo modo, serán fácilmente evidentes para los especialistas en la técnica, en cuanto dispongan de la presente descripción.

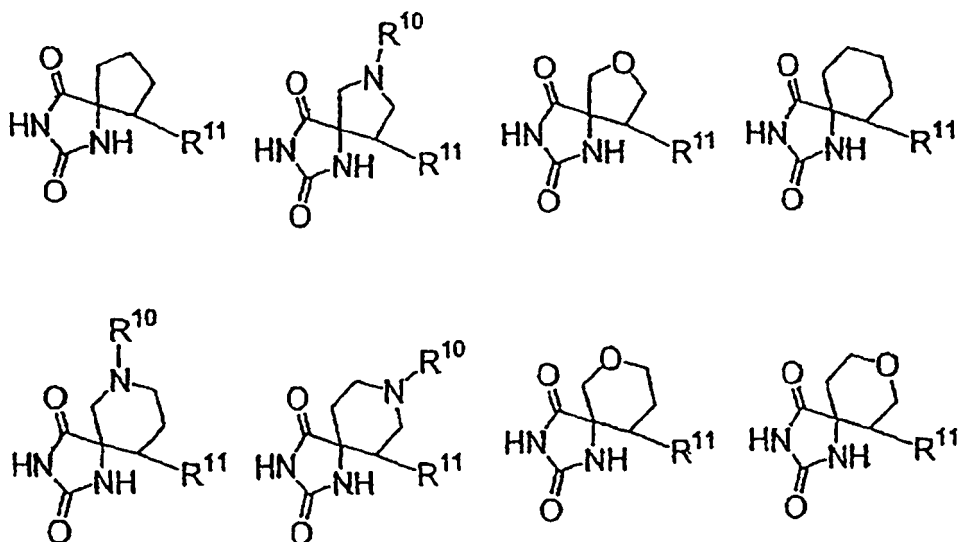
La presente invención también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de osteoartritis o artritis reumatoide, que comprenden uno o más envases que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I. Dichos kits pueden contener además, si se desea, uno o más de los diversos componentes de kits farmacéuticos convencionales, tales como, por ejemplo, envases con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, envases adicionales, etc., como será fácilmente evidente para los especialistas en la técnica. También se incluyen en el kit instrucciones, insertadas o como etiquetas, que indican las cantidades de los componentes a administrar, orientaciones para la administración y/u orientaciones para mezclar los componentes.

En la presente descripción debería entenderse que los materiales y las condiciones especificados son importantes para la práctica de la invención pero no se excluyen materiales y condiciones no especificados siempre que no impidan los beneficios de la invención que se realiza.

Aunque esta invención se ha descrito con respecto a realizaciones específicas, los detalles de estas realizaciones no se interpretan como limitaciones. Pueden realizarse diversos cambios y modificaciones equivalentes, sin apartarse del espíritu y alcance de esta invención, y se entiende que dichas realizaciones equivalentes son parte de esta invención.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre:



$R^{11}$  es -W-U-X-Y-Z- $U^a$ - $X^a$ - $Y^a$ - $Z^a$ ,

W es  $(CH_2)_m$ ,

Y está ausente

U está ausente o se selecciona entre O,  $NR^{a1}$ , C(O), C(O) $NR^{a1}$ ,  $NR^{a1}C(O)$ , S(O) $_p$ , S(O) $_pNR^{a1}$  y  $NR^{a1}(O)_p$ ,

X está ausente o es metileno

Z es fenilo sustituido con 0-1  $R^b$ ;

$U^a$  está ausente o es O;

$X^a$  está ausente o se selecciona entre alquilenos  $C_{1-4}$ , alquilenos  $C_{2-4}$  y alquilenos  $C_{2-4}$ ;

$Y^a$  está ausente o es O

$Z^a$  se selecciona entre:

fenilo sustituido con 0-3  $R^c$ ;

naftilo sustituido con 0-3  $R^c$ ; y

un heterociclo sustituido con 0-3  $R^c$  y seleccionado entre el grupo: piridilo, quinolidilo, imidazolilo, benzimidazolilo, indolilo, 2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-ilo, 1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-1-benzotiofeno-4-ilo, 3,4-dihidro-2H-cromen-4-ilo, 2H-cromen-4-ilo y pirazol [1,5-a]piridinilo;

$R^a$ , cada vez que está presente, se selecciona independientemente entre H y alquilo  $C_{1-4}$ ;

$R^{a1}$ , cada vez que está presente, se selecciona independientemente entre H y alquilo  $C_{1-4}$ ;

$R^{a3}$ , cada vez que está presente, se selecciona independientemente entre H y alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo y benzilo;

$R^b$ , cada vez que está presente, se selecciona independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$ , OR<sup>a</sup>, Cl, F, Br,  $NR^aR^{a1}$ , C(O) $R^a$ , C(O)OR<sup>a</sup>, C(O) $NR^aR^{a1}$ , S(O) $_2NR^aR^{a1}$ , - $NR^aS(O)_2R^{a3}$ , S(O) $_pR^{a3}$ , y CF<sub>3</sub>;

$R^c$ , cada vez que está presente se selecciona independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$ , alquinoilo  $C_{2-6}$ , OR<sup>a</sup>, Cl, F, Br, =O,  $NR^aR^{a1}$ , CF<sub>3</sub>,  $(CR^aR^{a1})_rC(O)R^{a1}$ ,  $(CR^aR^{a1})_rC(O)OR^{a1}$ ,  $(CR^aR^{a1})_rC(O)NR^aR^{a1}$ ,  $(CR^aR^{a1})_rNR^aC(O)R^{a1}$ ,  $(CR^aR^{a1})_rs(O)_pR^{a3}$ ,  $(CR^aR^{a1})_rSO_2NR^aR^{a1}$  y  $(CR^aR^{a1})_rNR^aSO_2R^{a3}$ ;

## ES 2 333 412 T3

Como alternativa, cuando dos grupos  $R^c$  se unen a átomos de carbono adyacentes, junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterocíclico o carbocíclico de 5-6 miembros constituido por: átomos de carbono y 0-1 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por N, O y S(O)<sub>p</sub> y

5  $R^c$ , cada vez que está presente, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, fenoxi, benzoxi, fenilo sustituido con 0-1  $R^{c1}$  y un heterociclo de 5-6 miembros que consiste en átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por N, O y S(O)<sub>p</sub> y sustituido con 0-1  $R^{c1}$ .

10  $R^{c1}$ , cada vez que está presente, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub>, OR<sup>a</sup>, Cl, F, Br, I, =O, CF<sub>3</sub>, -CN, NO<sub>2</sub>, C(O) R<sup>a</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, C(P)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> y S(O)<sub>p</sub>R<sup>a</sup>;

p, cada vez que está presente, se selecciona entre 0, 1 y 2;

15  $R^{10}$ , cada vez que está presente, se selecciona independientemente entre H, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>R<sup>c</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)OR<sup>a1</sup>, (CR<sup>a</sup>R<sup>a1</sup>)<sub>r</sub>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a1</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sup>a3</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a1</sup>; alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-1  $R^{c1}$ , alquenilo C<sub>2-4</sub> sustituido con 0-1  $R^{c1}$ , alquenilo C<sub>2-4</sub> sustituido con 0-1  $R^{c1}$ ; (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-2  $R^{c1}$ , (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-fenilo sustituido con 0-2  $R^{c1}$  y (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclo de 5 a 6 miembros que consiste en átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por N, O y S(O)<sub>p</sub> y sustituido con 0-2  $R^{c1}$ ;

20 m, cada vez que está presente, se selecciona entre 0, 1 y 2;

r, cada vez que está presente, se selecciona entre 0, 1 y 2; y,

s, cada vez que está presente, se selecciona entre 0, 1 y 2.

25

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo:

30 (cis,trans)-N-{4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil}-2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.5]decano-6-carboxamida;

(cis,trans)-N-{4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil}-2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.4]nonano-6-carboxamida;

(cis,trans)-2-(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.4]non-6-il)-N-{4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil}acetamida;

35 (cis,trans)-N-(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.4]non-6-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

(cis,trans)-N-(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.4]non-6-il)-2-{4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil}acetamida;

40 (cis,trans)-N-(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.4]non-6-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]bencenosulfonamida;

(trans)-N-[(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.5]dec-6-il)metil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]-benzamida;

(trans)-N-[(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.5]dec-6-il)metil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]bencenosulfonamida;

45 (cis)-N-[(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.5]dec-6-il)metil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

(cis)-N-[(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.5]dec-6-il)metil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]bencenosulfonamida;

50 6({4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil}sulfonil)-1,3-diazaespiro[4.4]nonano-2,4-diona;

6((4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil)sulfonil)-1,3-diazaespiro[4.5]decanano-2,4-diona;

2-(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.5]dec-6-il)-N-{4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil}acetamida;

55 6-({4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil}sulfonil)metil]-1,3-diazaespiro[4.4]nonano-2,4-diona;

N-(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.5]dec-6-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]-N-(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.5]dec-6-il)benzamida;

60

(cis,trans)-N-(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.5]dec-6-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]bencenosulfonamida;

(cis,trans)-N-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4.4]non-9-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

65 (cis,trans)-N-(2,4-dioxo-8-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]dec-6-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]-N-(2,4-dioxo-8-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]dec-6-il)benzamida;

## ES 2 333 412 T3

- (cis,trans)-*N*-(2,4-dioxo-8-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]dec-6-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzamida;  
 (trans)-*N*-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]dec-10-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;  
 5 (cis,trans)-*N*-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]dec-10-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzamida;  
 (trans)-*N*-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]dec-10-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzamida;  
 (cis,trans)-*N*-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]dec-10-il)-4-[(2-trifluorometil-1*H*-benzoimidazol-1-il))metil-  
 10 benzamida;  
 (cis,trans)-*N*-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]dec-10-il)-4-[(2-etilpirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)-metil]benzami-  
 da;  
 15 (cis,trans)-4-(1,3-dihidrofuro[3,4-*b*]quinolin-9-ilmetil)-*N*-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]dec-10-il)benza-  
 mida;  
 (cis,trans)-*N*-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]dec-10-il)-4-[(2-etil-4-quinolinil)-metil]benzamida;  
 20 (cis,trans)-4-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-*N*-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]dec-10-il)benzamida;  
 (cis,trans)-*N*-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]dec-10-il)-4-[[2-(trifluorometil)-4-quinolinil]metil]benzamida;  
 (cis,trans)-*N*-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]dec-10-il)-4-[(2-metil-1*H*-indol-3-il)metil]benzamida;  
 25 (cis,trans)-*N*-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]dec-10-il)-4-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]benzamida;  
 (cis,trans)-*N*-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]dec-10-il)-4-[(2-isopropil-1*H*-benzoimidazol-1-il)metil]benza-  
 mida;  
 30 (cis,trans)-*N*-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]dec-10-il)-4-[(2-metil-1-oxido-4-quinolinil)metoxi]benza-  
 mida;  
 (cis,trans)-*N*-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]dec-10-il)-4-[(2,3,5-trimetil-4-piridinil)metil]benzamida;  
 35 (cis,trans)-*N*-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]dec-10-il)-4-[[2-(metiltio)-1*H*-benzoimidazol-1-il]metil]  
 benzamida;  
 (cis,trans)-*N*-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]dec-10-il)-4-[(2-metil-1*H*-indol-1-il)-metil]benzamida;  
 40 (cis,trans)-4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4*H*-1,4-benzotiazin-4-il)metil]-*N*-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]  
 dec-10-il)benzamida;  
 (cis,trans)-*N*-(2,4-dioxo-7-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]dec-10-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]bencenosulfonami-  
 45 da;  
 9-[2-({4-[2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil}amino)-2-oxoetil]-2,4-dioxo-1,3,7-triaza-espiro[4.4]nonano-7-carbo-  
 xilato de (cis,trans)-terc-butilo;  
 50 (cis,trans)-2-(2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il)-*N*-{4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil}acetamida;  
 9-({4-[2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo}amino)-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]nonano-7-carboxilato de  
 (cis,trans)-terc-butilo;  
 55 (cis,trans)-*N*-(2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;  
 (cis,trans)-*N*-[7-acetil-(2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;  
 (cis,trans)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]-*N*-[7-(metilsulfonil)-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]-benza-  
 60 mida;  
 4-{{9-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo}amino)-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-7-il]carbonil}-1-pipe-  
 ridincarboxilato de (cis,trans)-terc-butilo;  
 65 (cis,trans)-*N*-[2,4-dioxo-7-(4-piperidinilcarbonil)-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]  
 benzamida;

## ES 2 333 412 T3

(*cis,trans*)-*N*-[7-isonicotinoil-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

(*cis,trans*)-*N*-[2,4-dioxo-7-(fenoxiacetil)-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

((*cis,trans*)-*N*-[7-(3-metilbutanoil)-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

(*cis,trans*)-*N*-[2,4-dioxo-7-(3-piridinilcarbonil)-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

(*cis,trans*)-*N*-[7-isobutiril-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

(*cis,trans*)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]-*N*-[7-(4-morfolinilacetil)-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]benzamida;

(*cis,trans*)-*N*-[2,4-dioxo-7-(3-piridinilmetil)-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

(*cis,trans*)-*N*-[2,4-dioxo-7-(4-piridinilmetil)-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

(*cis,trans*)-*N*-[(7-isopropil-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

(*cis,trans*)-*N*-[(7-isobutil-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

9-({4-[2-metil-4-quinolinil]metil}benzoílo)amino)-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]nonano-7-carboxilato de (*cis,trans*)-terc-butilo;

(*cis,trans*)-*N*-(2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzamida;

4-({9-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzoílo)amino)-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-7-il}carbonil)-1-piperidincarboxilato de (*cis,trans*)-terc-butilo;

(*cis,trans*)-*N*-[2,4-dioxo-7-(4-piperidinilcarbonil)-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzamida;

(*cis,trans*)-*N*-[7-isonicotinoil-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzamida;

(*cis,trans*)-*N*-[2,4-dioxo-7-(fenoxiacetil)-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzamida;

((*cis,trans*)-*N*-[7-(3-metilbutanoil)-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzamida;

(*cis,trans*)-*N*-[2,4-dioxo-7-(3-piridinilcarbonil)-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzamida;

((*cis,trans*)-*N*-[7-isobutiril-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzamida;

(*cis,trans*)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]-*N*-[7-(4-morfolinilacetil)-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]benzamida;

(*cis,trans*)-*N*-[2,4-dioxo-7-(3-piridinilmetil)-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzamida;

(*cis,trans*)-*N*-[2,4-dioxo-7-(4-piridinilmetil)-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzamida;

(*cis,trans*)-*N*-[(7-isopropil-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzamida;

(*cis,trans*)-*N*-[(7-isobutil-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzamida;

9-({4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]benzoílo}amino)-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]nonano-7-carboxilato de (*cis,trans*)-terc-butilo;

## ES 2 333 412 T3

- (cis,trans)-4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]-N-(2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il)benzamida;
- 4-{{9-[(4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]benzoílo}amino)-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro  
5 [4.4]non-7-il]carbonil}-1-piperidincarboxilato de (cis,trans)-terc-butilo;
- (cis,trans)-4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]-N-[2,4-dioxo-7-(4-piperidinilcarbonil)-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]benzamida;
- 10 (cis,trans)-4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]-N-[7-isonicotinoil-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]benzamida;
- (cis,trans)-4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]-N-[2,4-dioxo-7-(fenoxiacetil)-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]benzamida;
- 15 (cis,trans)-4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]-N-[7-(3-metilbutanoil)-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]benzamida;
- (cis,trans)-4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]-N-[2,4-dioxo-7-(3-piridinilcarbonil)-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]benzamida;
- 20 (cis,trans)-4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]-N-[7-isobutiril-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]benzamida;
- (cis,trans)-4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]-N-[7-(4-morfolinilacetil)-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]benzamida;
- 25 (cis,trans)-4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]-N-[2,4-dioxo-7-(3-piridinilmetil)-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]benzamida;
- 30 (cis,trans)-4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]-N-[2,4-dioxo-7-(4-piridinilmetil)-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]benzamida;
- (cis,trans)-4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]-N-(7-isopropil-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il)benzamida;
- 35 (cis,trans)-4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]-N-(7-isobutil-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il)benzamida;
- 40 9-[(4-[(2-isopropil-1H-benzoimidazol-1-il)metil]benzoílo}amino)-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]nonano-7-carboxilato de (cis,trans)-terc-butilo;
- (cis,trans)-N-[2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]-4-[(2-isopropil-1H-benzoimidazol-1-il)metil]benzamida;
- 45 9-[(4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil)sulfonil]amino]-[2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]nonano-7-il]-carboxilato de (cis,trans)-terc-butilo;
- (cis,trans)-N-[2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]bencenosulfonamida;
- 50 9-[(4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo}amino)metil]-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]nonano-7-carboxilato de (cis,trans)-terc-butilo;
- (cis,trans)-N-[2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il]metil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;
- 55 9-[(4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzoílo}amino)metil]-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]nonano-7-carboxilato de (cis,trans)-terc-butilo;
- 60 9-[(4-[(2-isopropil-1H-benzoimidazol-1-il)metil]benzoílo}amino)metil]-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]nonano-7-carboxilato de (cis,trans)-terc-butilo;
- 6-[(4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo}amino)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de (cis,trans)-terc-butilo;
- (cis,trans)-N-(2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-6-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;
- 65 (cis,trans)-N-[8-acetil-(2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-6-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida; y

## ES 2 333 412 T3

10-[2-(4-[2-metil-4-quinolinil]metoxi)fenil]amino)-2-oxoetil]-2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.5]decano-7-carboxilato de (cis,trans)-terc-butilo;

o su forma de sal farmacéuticamente aceptable.

3. Un compuesto seleccionado entre el grupo:

2-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-N-{4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil}acetamida;

2-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-N-{4-[(2-isopropil-1H-benzoimidazol-1-il)metil]fenil}acetamida;

2-(4-metil-2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-N-{4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil}acetamida;

2-(4-metil-2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-N-(4-fenoxibencil)acetamida;

2-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-N-{4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil}propanamida;

3-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-N-{4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil}propanamida;

5-metil-5-[(4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil)sulfonil]metil]-2,4-imidazolidinadiona;

N-[(4-metil-2,5-dioxo-4-imidazolidinil)metil]-4-fenoxibenzamida;

N-[(4-metil-2,5-dioxo-4-imidazolidinil)metil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

N-[(4-metil-2,5-dioxo-4-imidazolidinil)metil]-2-{4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil}acetamida;

N-[(4-metil-2,5-dioxo-4-imidazolidinil)metil]-4-{[2-(metiltio)-1H-benzoimidazol-1-il]metil}benzamida;

N-[(4-metil-2,5-dioxo-4-imidazolidinil)metil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]bencenosulfonamida;

N-[1-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)ciclopentil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

(cis,trans)-N-[1-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)etil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

(cis,trans)-N-[1-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-2-(4-morfolinil)etil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

(cis,trans)-N-[1-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-2-metilpropil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

(cis,trans)-N-[1-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-3-metilbutil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

(cis,trans)-N-[ciclopentil(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)metil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

(cis,trans)-N-[1-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-2-feniletal]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

(cis,trans)-N-[(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

4-[(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-({4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo}amino)metil]-1-piperidincarboxilato de (cis,trans)-terc-butilo;

(cis,trans)-N-[(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-(4-piperidinil)metil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

(cis,trans)-N-{(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-[1-(3-piridinilmetil)-4-piperidinil]metil}-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

(cis,trans)-N-{(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-[1-(4-piridinilmetil)-4-piperidinil]metil}-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

(cis,trans)-N-[(1-acetil-4-piperidinil)-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)metil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

(cis,trans)-N-{(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-[1-(2-propinil)-4-piperidinil]metil}-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

(cis,trans)-N-[1-(2,2-dimetilpropanoil)-4-piperidinil(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)metil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;

## ES 2 333 412 T3

- (cis,trans)-N-{(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]metil}-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;
- (cis,trans)-N-[(1-acetil-4-piperidinil)-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)metil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzamida;
- (cis,trans)-N-[(1-acetil-4-piperidinil)-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)metil]-4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]benzamida;
- (cis,trans)-N-[(1-acetil-4-piperidinil)-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)metil]-4-(1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-1-benzotipiran-4-il)benzamida;
- (cis,trans)-N-[(1-acetil-4-piperidinil)-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)metil]-4-(2-metil-4-quinolinil)benzamida;
- (cis,trans)-N-[(1-acetil-4-piperidinil)-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)metil]-4-(1-naftilmetoxi)benzamida;
- (cis,trans)-N-[(1-acetil-4-piperidinil)-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)metil]-4-[(5-quinoliniloxi)metil]benzamida;
- (cis,trans)-N-[(1-acetil-4-piperidinil)-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)metil]-4-[(5-isoquinoliniloxi)metil]benzamida;
- (cis,trans)-N-[(1-acetil-4-piperidinil)-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)metil]-4-[(2-metil-8-quinolinil)oxi]metilbenzamida;
- (cis,trans)-N-[(1-acetil-4-piperidinil)-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)metil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]bencenosulfonamida;
- (cis,trans)-N-[1-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;
- 3-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-3-({4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo}amino)propanoato de (cis,trans)-terc-butilo;
- ácido (cis,trans)-3-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-3-({4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzoílo}amino)propanoico;
- (cis,trans)-N-[1-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-3-(4-morfolinil)-3-oxopropil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;
- (cis,trans)-N-[1-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-3-(metilamino)-3-oxopropil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;
- (cis,trans)-N-[3-(terc-butilamino)-1-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-3-oxopropil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;
- (cis,trans)-N-[1-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-3-oxo-3-(1-piperazinil)propil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;
- (cis,trans)-N-[1-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-3-(4-metil-1-piperazinil)-3-oxopropil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;
- (cis,trans)-N-[1-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-3-(4-morfolinil)-3-oxopropil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metil]benzamida;
- (cis,trans)-4-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-il)metil]-N-[1-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)-3-(4-morfolinil)-3-oxopropil]benzamida;
- N-[3-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)tetrahidro-2H-piran-4-il]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida;
- N-[2-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)ciclopentil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]benzamida; y
- N-[2-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)ciclopentil]-4-{{2-(trifluorometil)-1H-benzoimidazol-1-il}metil}benzamida;
- o su forma de sal farmacéuticamente aceptable.
4. Una composición farmacéutica que comprende: un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3 ó 4, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2 ó 3 o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar un trastorno inflamatorio.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2 ó 3 o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar una afección o enfermedad mediada por MMP, TACE, agreganasa o una combinación de las mismas en un mamífero.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la enfermedad o afección se selecciona entre infección aguda, respuesta de fase aguda, degeneración macular asociada a la edad, enfermedad hepática alcohólica, alergia, asma alérgico, anorexia, aneurisma, aneurisma aórtico, asma, aterosclerosis, dermatitis atópica, enfermedad autoinmune, hepatitis autoinmune, enfermedad de Bechet, caquexia, enfermedad por deposición de pirofosfato de calcio dihidrato, efectos cardiovasculares, síndrome de fatiga crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, coagulación, insuficiencia cardíaca congestiva, ulceración de la córnea, enfermedad de Crohn, artropatía enteropática, síndrome de Felty, fiebre, síndrome de fibromialgia, enfermedad fibrótica, gingivitis, síndrome de retirada de glucocorticoides, gota, enfermedad de injerto contra huésped, hemorragia, infección por VIH, lesión alveolar hiperóxica, artritis infecciosa, inflamación, hidrartrosis intermitente, enfermedad de Lyme, meningitis, esclerosis múltiple, miastenia gravis, infección micobacteriana, glaucoma neovascular, osteoartritis, enfermedad inflamatoria pélvica, periodontitis, polimiositis/dermatomiositis, lesión de reperfusión post-isquémica, astenia post-radiación, psoriasis, artritis psoriásica, enfisema pulmonar, pioderma gangrenoso, policondritis recidivante, síndrome de Reiter, fiebre reumática, artritis reumatoide, sarcoidosis, esclerodermia, síndrome séptico, enfermedad de Still, choque, síndrome de Sjogren, enfermedades inflamatorias de la piel, desarrollo de tumores sólidos e invasión tumoral por metástasis secundarias, espondilitis, ictus, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, uveítis, vasculitis y granulomatosis de Wegener.

8. Un compuesto de la reivindicación 1, 2 ó 3 para uso en terapia.

9. Uso de un compuesto de la reivindicación 1, 2 ó 3 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección o enfermedad mediada por MMP, TACE, agreganasa o una combinación de las mismas.

10. Un compuesto de la reivindicación 1, 2 ó 3 para su uso junto con uno o más agentes antiinflamatorios adicionales seleccionados entre inhibidores selectivos de COX-2, antagonistas de interleucina-1, inhibidores de la dihidroorotato sintasa, inhibidores de la quinasa p38 MAP, inhibidores de TNF- $\alpha$ , agentes secuestrantes de TNF- $\alpha$  y metotrexato, para tratar trastornos inflamatorios.