

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 900 306**

51 Int. Cl.:

A61K 31/353 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.07.2017 PCT/JP2017/024753**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.01.2018 WO18008711**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.07.2017 E 17824314 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.11.2021 EP 3482760**

54 Título: **Combinación que comprende un antagonista de EP4 y un inhibidor de puntos de control inmunitario**

30 Prioridad:

07.07.2016 US 201662359504 P

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

16.03.2022

73 Titular/es:

**ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
1-5, Doshomachi 2-chome Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-8526, JP**

72 Inventor/es:

**YOSHIDA, TAKAO;
SHOYAMA, AKIKO y
TAKANO, HIROTSUGU**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 900 306 T3

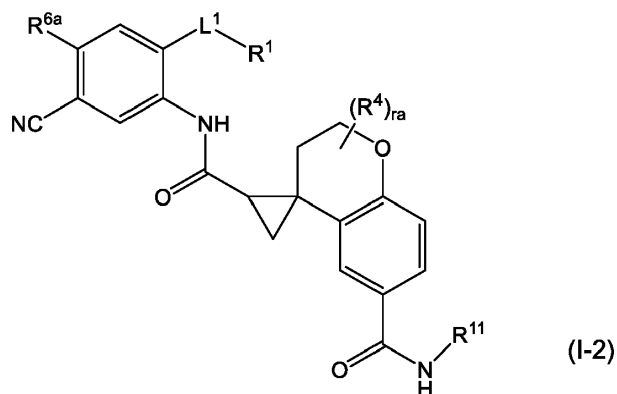
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Combinación que comprende un antagonista de EP4 y un inhibidor de puntos de control inmunitario

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un medicamento que comprende una combinación de un compuesto representado por la fórmula (1-2)



10

(en la fórmula, todos los símbolos tienen el mismo significado que los que se describen a continuación), una sal del mismo, un solvato del mismo o un N-óxido del mismo, y un inhibidor del punto de control inmunitario.

15 **Antecedentes de la técnica**

La prostaglandina E₂ (PGE₂), un metabolito conocido de la cascada del ácido araquidónico, se sabe que tiene un efecto citoprotector, efecto de contracción uterina, efecto de reducir el umbral del dolor, efecto de promover la peristalsis en el tracto digestivo, efecto de excitación, efecto de inhibir la secreción de ácido del estómago, efecto hipotensor, efecto diurético y similares.

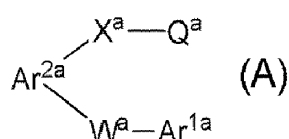
Estudios recientes han descubierto que existen subtipos de receptores de PGE₂ con diferentes papeles. Hasta la fecha, se conocen cuatro subtipos amplios, y estos se denominan EP₁, EP₂, EP₃ y EP₄ (Documento No de Patente 1).

En estos subtipos, se piensa que el receptor EP₄ está implicado en la inhibición de la producción de MCP-1 de macrófagos, inhibición de TNF-α, producción de IL-2 e IFN-γ y de linfocitos, antiinflamación mediante una producción de IL-10 mejorada, vasodilatación, angiogénesis, inhibición de la formación de fibras elásticas y regulación de la expresión de MMP-9. Otra posible implicación del receptor EP₄ incluye el control inmunitario en el cáncer a través de células supresoras derivadas de mieloides, células T reguladoras y células citolíticas naturales.

Se piensa por lo tanto que los compuestos que se unen fuertemente al receptor EP₄ y muestran actividad antagonista son útiles para el tratamiento de enfermedades provocadas por la activación del receptor EP₄, incluyendo, por ejemplo, una enfermedad ósea, un cáncer, una enfermedad granulomatosa sistémica, una enfermedad inmunitaria, alergia, atopia, asma, piorrea alveolar, gingivitis, periodontitis, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Kawasaki, quemadura, fallo multiorgánico, dolor de cabeza crónico, dolor, vasculitis, incompetencia venosa, venas varicosas, aneurisma, aneurisma de la aorta, fístula anal, diabetes insípida, estrés, endometriosis, adenomiosis uterina, conducto arterioso persistente en recién nacidos y colelitiasis (Documentos No de Patente 2-7).

El Documento de Patente 1 describe que un compuesto representado por la siguiente fórmula (A) se usa como un compuesto usado para el tratamiento de enfermedades que implican receptores de prostaglandina E, por ejemplo, tales como dolor, inflamación y cáncer.

La fórmula (A) es como sigue a continuación:



45

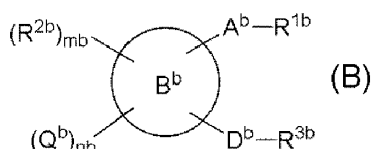
(en la fórmula fórmula, Ar^{1a} es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con R^{1a} o R^{3a}, en donde R^{1a} es CN, NO₂, CON(R^{5a})₂ o similares; W^a representa un grupo de enlace de tres a seis miembros que contiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en donde el grupo de enlace opcionalmente contiene CO, S(O)_{na}, C=C o

un grupo acetileno; Ar^{2a} es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con R^{3a}, en donde R^{3a} es halógeno, CN o similares; X^a es un enlazador unido a Ar^{2a} en la posición orto al sitio de unión de W^a; y Q^a es COOH o similares (estas son solo una parte de las definiciones de los grupos)).

5 El Documento de Patente 2 describe que un compuesto de la siguiente fórmula (B) se une al receptor PGE₂, particularmente EP₃ y/o EP₄, y tiene actividad antagonista y que el compuesto es, por lo tanto, útil para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades tales como dolor y cáncer.

La fórmula (B) es como sigue a continuación:

10



(en la fórmula, R^{1b} representa -COOH o similares; A^b representa (i) un enlace sencillo, (ii) alquileo C1-6, (iii) alquenileno C2-6, (iv) alquinileno C2-6 o similares; el anillo B^b representa un anillo de carbono monocíclico o bicíclico C3-12 o un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de tres a doce miembros; R^{2b} representa nitro, ciano o similares; Q^b representa alquenilo C2-6, alquinilo C2-6, alquilo C1-6 sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, ciano, nitro o similares; D^b es una cadena de enlace de uno o dos miembros de átomos seleccionados de un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre, en donde la cadena de enlace puede contener un doble enlace o un triple enlace y puede estar sustituida con uno a cuatro R^{40b}, en donde R^{40b} representa un oxo, halógeno o similares; y R^{3b} representa (1) alquilo C1-6 o (2) un anillo de carbono C3-15 monocíclico, bicíclico o tricíclico que está sustituido con uno a cinco R^{42b} o que no está sustituido o un anillo heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico de tres a quince miembros, en donde R^{42b} representa alquilo C1-6, alcoxi C1-6, halógeno, ciano, -NR^{46b}COR^{47b} o Cyc10^b (estos son solo una parte de las definiciones de los grupos)).

15

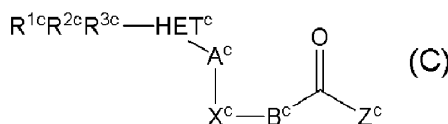
20

25

El documento de patente 3 describe que un compuesto representado por la siguiente fórmula (C) se usa como un compuesto usado para el tratamiento de enfermedades que involucran receptores de prostaglandina E, por ejemplo, tal como dolor, inflamación y cáncer.

La fórmula (C) es como sigue a continuación:

30



(en la fórmula, HET^c representa un sistema de anillo aromático monocíclico o bicíclico de cinco a doce miembros que tiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, S(O)nc y N(O)mc, en donde mc es 0 o 1 y nc es 0, 1 o 2; A^c es un resto de uno o dos átomos y se selecciona del grupo que consiste en -W^c, -C(O)- y similar, en donde W^c es O, S(O)nc o NR^{17c}; X^c representa un grupo arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico de cinco a diez miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, S(O)nc y N(O)mc, Y^c representa O, S(O)nc, NR^{17c}, un enlace y similar; B^c es -(C(R^{18c})₂)_{pc}-Y^c-(C(R^{18c})₂)_{qc}-, en donde pc y qc son independientemente 0 a 3; Z^c es OH o similares; y R^{1c}, R^{2c} y R^{3c} independientemente representan halógeno, -CO₂R^{9c}, -CON(R^{6c})₂ o similares (estos son solo una parte de las definiciones de los grupos)).

35

40

El Documento de Patente 4 desvela composiciones para el tratamiento del cáncer, incluyendo cáncer colorrectal, cánceres de riñón, cánceres de pulmón y melanoma, que comprende un antagonista de EP4 en combinación con terapia con anticuerpos, incluyendo la terapia con anticuerpos CTLA4 y la terapia con anticuerpos PD1. Los compuestos antagonistas de EP4 desvelados específicamente son derivados de 5-fenoxi-4-pirazolcarboxamida.

45

Ninguno de los Documentos de Patente 1 a 4 y los Documentos No de Patente 1 a 7 describen o sugieren el compuesto espiro tricíclico usado para la presente invención.

50

Diversas moléculas de puntos de control inmunitario que previenen la respuesta inmunitaria al cáncer se encuentran en las células cancerosas o en el microambiente del cáncer. Los inhibidores de los puntos de control inmunitario proporcionan un nuevo método terapéutico que desactiva el mecanismo de inmunosupresión y que activa la reacción inmunitaria al cáncer. Como inhibidores del punto de control inmunitario, un anticuerpo anti-CTLA-4 (antígeno-4 asociado a linfocitos T citotóxicos), ipilimumab, anticuerpos anti-PD-1 (muerte celular programada-1), nivolumab, pembrolizumab y similares ya han sido aprobados dentro y fuera de Japón y se usan para el tratamiento del cáncer.

55

Listado de citas

Bibliografía de patentes

- Documento de Patente 1: WO2000/020371
 Documento de Patente 2: WO2003/016254
 Documento de Patente 3: WO 1999/047497
 Documento de Patente 4: WO2015/179615

Bibliografía no de patentes

- Documento No de Patente 1: Journal of Lipid Mediators and Cell Signalling, Vol. 12, p. 379-391, 1995
 Documento No de Patente 2: Pharmacological Reviews, Vol. 65, p. 1010-1052, julio de 2013
 Documento No de Patente 3: 105th Annual Meeting of American Association for Cancer Research (AACR), Resumen: LB-265, Título de la presentación: ONO-AE3-208 inhibits myeloid derived suppressor cells and glioma growth, Fecha de presentación: 8 de abril de 2014
 Documento No de Patente 4: FEBS Letters, Vol. 364, p. 339-341, 1995
 Documento No de Patente 5: Cancer Science, Vol. 105, p. 1142-1151, 2014
 Documento No de Patente 6: Cancer Research, Vol. 70, p. 1606-1615, 2010
 Documento No de Patente 7: Cancer Research, Vol. 62, p. 28-32, 2002

20 Sumario de la invención

Problema técnico

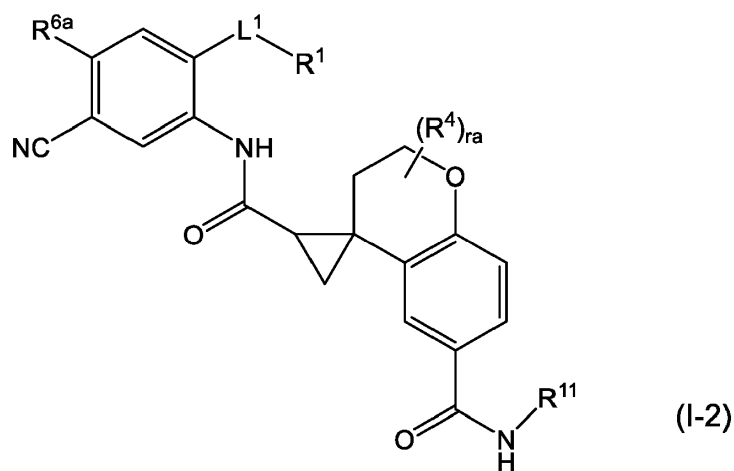
Un objetivo de la presente invención es encontrar un método eficaz para tratar el cáncer y proporcionar el método en forma de un fármaco.

La materia objeto de la invención es como se expone en las reivindicaciones adjuntas.

Solución al problema

Los presentes inventores llevaron a cabo estudios intensivos para lograr el objetivo. Como resultado, los inventores han descubierto que un compuesto representado por la fórmula (1-2) a continuación, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo (en lo sucesivo en el presente documento, a veces denominado simplemente el compuesto usado para la presente invención) actúa como un antagonista del receptor EP₄ y que una combinación del compuesto usado para la presente invención y un inhibidor del punto de control inmunitario (en lo sucesivo en el presente documento, a veces denominado simplemente la combinación de la presente invención) logra el objetivo de la presente invención. Los inventores han completado por lo tanto la presente invención.

Un aspecto de la invención se refiere a un medicamento que comprende una combinación de un compuesto representado por la fórmula (1-2), una sal del mismo, un N-óxido del mismo, o un solvato del mismo, y un inhibidor del punto de control inmunitario,



- en donde R¹ representa COOR⁸,
 en donde R⁸ representa un átomo de hidrógeno, y
 L¹ representa alquileo C1-5, alquenileno C2-5 o alquinileno C2-5,
 R^{6a} representa un átomo de hidrógeno o halógeno,
 R⁴ representa halógeno, alquilo C1-4 o haloalquilo C1-4,

50

R¹¹ representa alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6, fenilo o un anillo heterocíclico de cuatro a seis miembros y puede estar sustituido con uno a tres R¹³, en donde, cuando existe una pluralidad de R¹³, la pluralidad de R¹³ cada uno independientemente puede ser igual o diferente, y

5 R¹³ representa halógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6, alcoxi C1-4, un grupo hidroxilo, -NR²⁰R²¹, benceno, o un anillo heterocíclico de cuatro a seis miembros,

en donde R²⁰ y R²¹ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C1-4 y ra representa un número entero de 0 a 2.

10 Un aspecto adicional de la invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula (1-2) de acuerdo con la reivindicación 1, una sal del mismo, un solvato del mismo, o un N-óxido del mismo para su uso en el tratamiento del cáncer, en donde dicho compuesto, una sal del mismo, un solvato del mismo o un N-óxido del mismo, se administra en combinación con un inhibidor de puntos de control inmunitario.

15 Otro aspecto de la invención se refiere a un agente terapéutico para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende una combinación del compuesto representado por la fórmula (1-2) de acuerdo con la reivindicación 1, una sal del mismo, un solvato del mismo, o un N-óxido del mismo, y un inhibidor del punto de control inmunitario.

20 Un aspecto adicional de la invención se refiere a un agente terapéutico para su uso en el tratamiento del cáncer que contiene el compuesto representado por la fórmula (1-2) de acuerdo con la reivindicación 1, una sal del mismo, un N-óxido del mismo, o un solvato del mismo como principio activo, caracterizado por ser administrado en combinación con un inhibidor de puntos de control inmunitario.

25 Otro aspecto de la invención se refiere a un agente terapéutico para uso en el tratamiento del cáncer que contiene un inhibidor del punto de control inmunitario como principio activo caracterizado por ser administrado en combinación con el compuesto representado por la fórmula (1-2) de acuerdo con la reivindicación 1, una sal del mismo, un N-óxido del mismo, o un solvato del mismo.

30 Un aspecto adicional de la invención se refiere a un inhibidor de puntos de control inmunitario para su uso en el tratamiento del cáncer, en donde dicho compuesto se administra en combinación con un compuesto representado por la fórmula (1-2) de acuerdo con la reivindicación 1, una sal del mismo, un solvato del mismo, un N-óxido del mismo.

Las realizaciones preferidas de la invención se establecen en las reivindicaciones dependientes.

35 **Efectos ventajosos de la invención**

La combinación de la invención es útil para el tratamiento de cáncer.

40 **Breve descripción de los dibujos**

[FIG. 1] La FIGURA 1 muestra el efecto de la terapia de combinación con el compuesto del Ejemplo 2-13 y un anticuerpo anti-PD-1 de ratón en un modelo de aloinjerto de la línea celular MC38 de cáncer colorrectal de ratón. En la figura, la terapia de combinación indica el grupo de la terapia de combinación con el compuesto del Ejemplo 2-13 y el anticuerpo anti-PD-1 de ratón.

45 [FIG. 2] La FIGURA 2 muestra el efecto de la terapia de combinación con el compuesto del Ejemplo 2-2 y un anticuerpo anti-PD-1 de ratón en un modelo de aloinjerto de la línea celular MC38 de cáncer colorrectal de ratón. En la figura, la terapia de combinación indica el grupo de la terapia de combinación con el compuesto del Ejemplo 2-2 y el anticuerpo anti-PD-1 de ratón.

50 [FIG. 3] La FIGURA 3 muestra el efecto de la terapia de combinación con el compuesto del Ejemplo 2-13 y un anticuerpo anti-CTLA-4 de ratón en un modelo de aloinjerto de la línea celular MC38 de cáncer colorrectal de ratón. En la figura, la terapia de combinación indica el grupo de la terapia de combinación con el compuesto del Ejemplo 2-13 y el anticuerpo anti-CTLA-4 de ratón.

[FIG. 4] La FIGURA 4 muestra el efecto de la terapia de combinación con el compuesto del Ejemplo 2-13 y un anticuerpo anti-PD-1 de ratón en un modelo de aloinjerto de la línea celular Sa1N de fibrosarcoma de ratón. En la figura, la terapia de combinación indica el grupo de la terapia de combinación con el compuesto del Ejemplo 2-13 y el anticuerpo anti-PD-1 de ratón.

55 [FIG. 5] La FIGURA 5 muestra el efecto de la terapia de combinación con el compuesto del Ejemplo 2-13 y un anticuerpo anti-PD-1 de ratón en un modelo de aloinjerto de la línea celular CT26 de cáncer colorrectal de ratón. En la figura, la terapia de combinación indica el grupo de la terapia de combinación con el compuesto del Ejemplo 2-13 y el anticuerpo anti-PD-1 de ratón.

60

Descripción de las realizaciones

La presente invención se explica a continuación en detalle.

65 En la presente invención, "alquilo C1-4" es, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, *terc*-

butilo o isobutilo.

En la presente invención, "alquilo C1-3" es, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.

- 5 En la presente invención, "alquileo C1-5" es, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, butileno o pentileno.

En la presente invención, "alquilenilo C2-5" es, por ejemplo, etenileno, 1-propenileno, 2-propenileno, 1-butenileno, 2-butenileno, 3-butenileno, 1-pentenileno, 2-pentenileno, 3-pentenileno, 4-pentenileno o similares.

- 10 En la presente invención, "alquinileno C2-5" es, por ejemplo, etinileno, 1-propinileno, 2-propinileno, 1-butinileno, 2-butinileno, 3-butinileno, 1-pentinileno, 2-pentinileno, 3-pentinileno, 4-pentinileno o similares.

En la presente invención, "halógeno" es flúor, cloro, bromo o yodo.

- 15 En la presente invención, "alcoxi C1-4" es, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, 1-metilpropoxi, *terc*-butoxi, isobutoxi o similares.

En la presente invención, "alquiltio C1-4" es, por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, 1-metilpropiltio, *terc*-butiltio, isobutiltio o similares.

- 20 En la presente invención, "alqueniilo C2-4" es, por ejemplo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo o similares.

- 25 En la presente invención, "alquinilo C2-4" es, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo o similares.

- 30 En la presente invención, "haloalquilo C1-4" representa alquilo C1-4 sustituido con halógeno y es, por ejemplo, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2-trifluoroetilo, 1,2,2,2-tetrafluoroetilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetilo, pentafluoroetilo, 1,2-dibromo-1,2,2-trifluoroetilo, 1-cloro-1,2,2,2-tetrafluoroetilo, 3-fluoropropilo, 3-cloropropilo, 2-fluoropropilo, 2-cloropropilo, 1-fluoropropilo, 1-cloropropilo, 3,3-difluoropropilo, 2,3-difluoropropilo, 1,3-difluoropropilo, 1,2-difluoropropilo, 2,2-difluoropropilo, 1,1-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2,3,3-trifluoropropilo, 1,3,3-trifluoropropilo, 1,2,2-trifluoropropilo, 1,1,2-trifluoropropilo, 1,1,3-trifluoropropilo, 1,1,2,2-tetrafluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, 4-fluorobutilo, 4-clorobutilo, 3-fluorobutilo, 3-clorobutilo, 2-fluorobutilo, 2-clorobutilo, 1-fluorobutilo, 1-clorobutilo, 3,3-difluorobutilo, 2,3-difluorobutilo, 1,3-difluorobutilo, 1,2-difluorobutilo, 2,2-difluorobutilo, 1,1-difluorobutilo, 3,3,3-trifluorobutilo, 2,3,3-trifluorobutilo, 1,3,3-trifluorobutilo, 1,2,2-trifluorobutilo, 1,1,2-trifluorobutilo, 1,1,3-trifluorobutilo, 1,1,2,2-tetrafluorobutilo, 2,2,3,3,3-pentafluorobutilo o similares.

- 40 En la presente invención, "átomo de azufre que puede oxidarse" representa azufre (S), sulfóxido (S(O)) o sulfona (SO₂).

- 45 En la presente invención, "anillo heterocíclico de cuatro a diez miembros" significa un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de cuatro a diez miembros que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre y es, por ejemplo, un anillo de oxetano, azetidina, pirrolidina, pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, piperidina, piperazina, pirazina, pirimidina, piridazina, azepina, diazepina, furano, pirano, oxepina, tiofeno, tiopirano, tiepina, oxazol, isooxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, oxazina, oxadiazina, oxazepina, oxadiazepina, tiadiazol, tiazina, tiadiazina, tiazepina, tiadiazepina, indol, isoindol, indolizina, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, indazol, quinolina, isoquinolina, quinolizina, purina, ftalazina, pteridina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, benzooxazol, benzotiazol, benzoimidazol, benzodioxol, benzooxatiol, cromeno, benzofurazano, benzotiadiazol, benzotriazol, benzotriazol, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, triazolina, triazolidina, tetrazolina, tetrazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrooxepina, tetrahidrooxepina, perhidrooxepina, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidrotiepina, tetrahidrotiepina, perhidrotiepina, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol (oxazolidina), dihidroisooxazol, tetrahidroisooxazol (isoxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), dihidrofurazano, tetrahidrofurazano, dihidrooxadiazol, tetrahidrooxadiazol (oxadiazolidina), dihidrooxazina, tetrahidrooxazina, dihidrooxadiazina, tetrahidrooxadiazina, dihidrooxazepina, tetrahidrooxazepina, perhidrooxazepina, dihidrooxadiazepina, tetrahidrooxadiazepina, perhidrooxadiazepina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, perhidrotiazepina, dihidrotiadiazepina, tetrahidrotiadiazepina, perhidrotiadiazepina, tetrahidrotriazolopirazina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, indolina, isoindolina, dihidrobenzofurano, perhidrobenzofurano, dihidroisobenzofurano, perhidroisobenzofurano, dihidrobenzotiofeno, perhidrobenzotiofeno, dihidroisobenzotiofeno, dihidroindazol, perhidroindazol, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, perhidroquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, perhidroisoquinolina, dihidroftalazina, tetrahidroftalazina,

- perhidroftalazina, dihidronaftiridina, tetrahidronaftiridina, perhidronaftiridina, dihidroquinoxalina, tetrahidroquinoxalina, perhidroquinoxalina, dihidroquinazolina, tetrahidroquinazolina, perhidroquinazolina, dihidrocinnolina, tetrahidrocinnolina, perhidrocinnolina, benzooxatiano, dihidrobenzooxazina, dihidrobenzotiazina, pirazinomorfolina, dihidrobenzooxazol, perhidrobenzooxazol, dihidrobenzotiazol, perhidrobenzotiazol, dihidrobenzoimidazol, perhidrobenzoimidazol, dioxolano, dioxano, dioxaindano, benzodioxano, tiocromano, dihidrobenzodioxina, dihidrobenzoxatiina, cromano, pirazolopirimidina, imidazopiridazina, imidazopiridina, imidazopirimidina, pirrolopiridina, pirrolopirimidina, pirrolopiridazina, imidazopirazina, pirazolopiridina, pirazolopirimidina, triazolopiridina o dihidropiridooxazina o similares.
- 10 En la presente invención, "anillo heterocíclico de tres a diez miembros" significa un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de tres a diez miembros que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de un átomo entre oxígeno, un átomo de nitrogen y un átomo de azufre y es, por ejemplo, aziridina, oxirano, tiirano, cualquiera de los anillos heterocíclicos ejemplificados anteriormente para el "anillo heterocíclico de cuatro a diez miembros" o similares.
- 15 En la presente invención, "anillo heterocíclico aromático de cinco a diez miembros" significa un anillo heterocíclico aromático monocíclico o bicíclico de cinco a diez miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrogen y un átomo de azufre y es, por ejemplo, un anillo pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, furano, tiofeno, oxazol, isooxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, tiadiazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indol, isoindol, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, indazol, purina, benzooxazol, benzotiazol, benzoimidazol, benzofurazano, benzotiadiazol, benzotriazol, quinolina, isoquinolina, ftalazina, pteridina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina o cinnolina o similares.
- 20 En la presente invención, "anillo heterocíclico aromático monocíclico de cinco a seis miembros" es, por ejemplo, un anillo pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, furano, tiofeno, oxazol, isooxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol o tiadiazol o similares.
- 30 En la presente invención, "anillo de carbono C4-10" significa un anillo de carbono monocíclico o bicíclico C4 a 10 y es, por ejemplo, un anillo de ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclono-nano, ciclodecano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno, ciclooctadieno, benceno, pentaleno, perhidropentaleno, azuleno, perhidroazuleno, indeno, perhidroindeno, indano, naftaleno, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno o perhidronaftaleno o similares.
- 35 En la presente invención, "anillo de carbono C3-10" significa un anillo de carbono monocíclico o bicíclico C3 a 10 y es, por ejemplo, ciclopropano, cualquiera de los anillos de carbono ejemplificados anteriormente para el "anillo de carbono C4-10" o similares.
- 40 En la presente invención, "alquilo C1-6" es, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, *terc*-butilo, isobutilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1-metil-1-etilpropilo, 2-metil-2-etilpropilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo o similares.
- 45 En la presente invención, "cicloalquilo C3-6" es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.
- 50 En la presente invención, "anillo heterocíclico de cuatro a seis miembros" significa un anillo heterocíclico monocíclico de cuatro a seis miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de nitrogen y un átomo de azufre y es, por ejemplo, un anillo de oxetano, azetidina, pirrolidina, piperidina, pirazina, pirano, tiopirano, oxazina, oxadiazina, tiazina, tiadiazina, pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirimidina, piridazina, furano, tiofeno, oxazol, isooxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol o tiadiazol o similares.
- 55 En la presente invención, R¹ es COOR⁸.
- En la presente invención, R⁸ es un átomo de hidrógeno.
- 60 En la presente invención, L¹ es preferentemente alquileo C1-5 o alquencileno C2-5, más preferentemente alquileo C1-5, particularmente preferentemente propileno.
- En la presente invención, R^{6a} es preferentemente un átomo de hidrógeno o flúor, más preferentemente un átomo de hidrógeno.
- 65 En la presente invención, R⁴ es preferentemente metilo, etilo o trifluorometilo, más preferentemente metilo.
- En la presente invención, R¹¹ es preferentemente alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6 o un anillo de pirano, pirrolidina, piperidina, pirazol, tiazol, oxazol, isooxazol, piridina, piridazina o pirimidina, más preferentemente alquilo C1-6.
- En la presente invención, R¹³ es preferentemente halógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6, alcoxi C1-4, un grupo

hidroxilo, -NR²⁰R²¹ o un anillo de benceno, oxetano, piridina, pirazol u oxazol, más preferentemente flúor, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, *terc*-butilo, isobutilo, ciclopentilo, ciclobutilo, oxetano, un grupo hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, dimetilamino o un anillo de benceno, piridina, pirazol u oxazol.

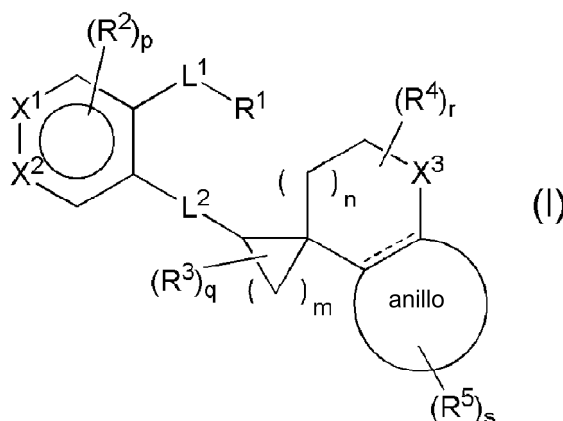
5 En la presente invención, R²⁰ es preferentemente un átomo de hidrógeno o metilo.

En la presente invención, R²¹ es preferentemente un átomo de hidrógeno o metilo.

En la presente invención, ra es un número entero de 0 a 2.

10

La presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I)



15 (en donde R¹ representa COOR⁸, tetrazol, SO₃H, SO₂NH₂, SO₂NHR⁸⁻¹, CONHSO₂R⁸⁻¹, SO₂NHCOR⁸⁻¹ o ácido hidroxámico,

en donde R⁸ representa un átomo de hidrógeno, alquilo C1-4 o bencilo, y

R⁸⁻¹ representa alquilo C1-4, haloalquilo C1-4, un anillo de carbono C3-10, o un anillo heterocíclico de tres a diez miembros, en donde el anillo de carbono C3-10 y el anillo heterocíclico de tres a diez miembros pueden estar sustituidos cada uno con alquilo C1-4, haloalquilo C1-4, alcoxi C1-4, -O(haloalquilo C1-4), alquiltio C1-4, -S(haloalquilo C1-4), halógeno o nitrilo (en el presente documento y a continuación, "-CN"),

20

L¹ representa alquileno C1-5, alquenileno C2-5 o alquinileno C2-5,

R² representa halógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alquiltio C1-4, alqueno C2-4, alquino C2-4, -O(haloalquilo C1-4), -S(haloalquilo C1-4), -C(O)(alquilo C1-4), -SO₂(alquilo C1-4), -CONH(alquilo C1-4), -CON(alquilo C1-4)₂, -NHC(O)(alquilo C1-4), -N(alquilo C1-4)C(O)(alquilo C1-4), -NHSO₂(alquilo C1-4), -N(alquilo C1-4)SO₂(alquilo C1-4), -SO₂NH(alquilo C1-4), -SO₂N(alquilo C1-4)₂, -NR¹⁷R¹⁷, nitro, nitrilo, un grupo hidroxilo, aldehído (en el presente documento y a continuación, formilo) o carboxilo, en donde los grupos alquilo C1-4 pueden estar sustituidos cada uno con halógeno, y

25

el (alquilo C1-4)₂ en R² representa dos grupos alquilo C1-4 independientes que pueden ser iguales o diferentes,

30

X¹ representa CR⁶ o un átomo de nitrógeno, en donde R⁶ representa un átomo de hidrógeno o R²,

X² representa CR⁷ o un átomo de nitrógeno, en donde R⁷ representa un átomo de hidrógeno, R² o -L³-R⁹, en donde L³ representa metileno, un átomo de oxígeno, o un átomo de azufre que puede oxidarse, y R⁹ representa un anillo heterocíclico de cuatro a diez miembros que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-4 y haloalquilo C1-4,

35

L² representa -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -CH₂O-, -OCH₂-, -CH₂S-, -SCH₂-, -CH₂S(O)-, -S(O)CH₂-, -CH₂SO₂-, -SO₂CH₂-, -CH₂NH-, -NHCH₂-, -NHCO-, -CONH-, -NHSO₂- o -SO₂NH-,

R³ representa alquilo C1-4 o halógeno,

R⁴ representa halógeno, alquilo C1-4 o haloalquilo C1-4,

X³ representa metileno, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre que puede oxidarse, o NR¹⁰, en donde R¹⁰ representa alquilo C1-4, -C(O)(alquilo C1-4), -C(O)O(alquilo C1-4) o -SO₂(alquilo C1-4), en donde cada uno de los grupos alquilo C1-4 pueden estar sustituidos con halógeno,

40

el anillo representa un anillo de benceno o un anillo heterocíclico aromático monocíclico de cinco o seis miembros, representa un enlace simple o un doble enlace,

R⁵ representa (1) halógeno, (2) alquilo C1-4, (3) carboxilo, (4) nitrilo, (5) -CONHR¹¹, (6) -C(O)R¹², (7) -OR¹⁴, (8) -S(O)_rR¹⁵, (9) -CH₂R¹⁶, (10) -NR¹⁷R¹⁷, (11) -NHCOR¹¹, (12) un anillo de carbono C4-10, o (13) un anillo heterocíclico de cuatro a diez miembros, en donde el anillo de carbono C4-10 o el anillo heterocíclico de cuatro a diez miembros puede estar sustituido con uno a tres R¹⁸, en donde, cuando existe una pluralidad de R¹⁸, la pluralidad de R¹⁸, cada uno independientemente, puede ser igual o diferente,

45

R¹¹ representa alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6, fenilo o un anillo heterocíclico de cuatro a seis miembros y puede estar sustituido con uno a tres R¹³, en donde, cuando existe una pluralidad de R¹³, la pluralidad de R¹³ cada uno

50

independientemente puede ser igual o diferente, y

R¹³ representa halógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6, alcoxi C1-4, un grupo hidroxilo, -NR²⁰R²¹, benceno, o un anillo heterocíclico de cuatro a seis miembros,

en donde R²⁰ y R²¹ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C1-4,

R¹² representa alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6, benceno, o un anillo heterocíclico de cuatro a seis miembros, en donde el cicloalquilo C3-6, el benceno, y el anillo heterocíclico de cuatro a seis miembros, cada uno independientemente puede estar sustituido con halógeno, alquilo C1-4 o alcoxi C1-4,

R¹⁴ representa un átomo de hidrógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6, benceno o bencilo, en donde el alquilo C1-6 puede estar sustituido con uno a tres R¹⁹, en donde, cuando existe una pluralidad de R¹⁹, la pluralidad de R¹⁹ cada uno independientemente puede ser igual o diferente, y

R¹⁹ representa alcoxi C1-4, -CONH(alquilo C1-4), -CON(alquilo C1-4)₂, o un anillo heterocíclico aromático monocíclico de cinco o seis miembros que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C1-4 y haloalquilo C1-4,

en donde el (alquilo C1-4)₂ en R¹⁹ representa dos grupos alquilo C1-4 independientes que pueden ser iguales o diferentes,

R¹⁵ representa alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6, benceno o bencilo,

R¹⁶ representa un grupo hidroxilo o alcoxi C1-4,

cada R¹⁷ representa independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C1-6 o cicloalquilo C3-6, y

R¹⁸ representa halógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6, alcoxi C1-4, oxo, nitrilo, un grupo hidroxilo, hidroximetilo, 1-metil-1-hidroxietilo, (alquil C1-4)SO₂-, un anillo heterocíclico de cuatro a seis miembros, (alquil C1-4)NH- o (alquil C1-4)₂N-,

en donde el (alquilo C1-4)₂ en R¹⁸ representa dos grupos alquilo C1-4 independientes que pueden ser iguales o diferentes,

m representa un número entero de 1 a 4,

n representa un número entero de 0 a 4,

p representa un número entero de 0 a 2,

q representa un número entero de 0 a 6,

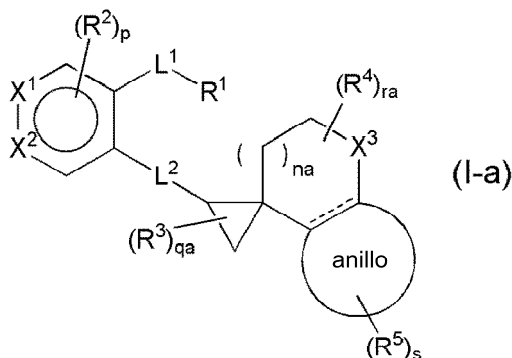
r representa un número entero de 0 a 4,

s representa un número entero de 0 a 4,

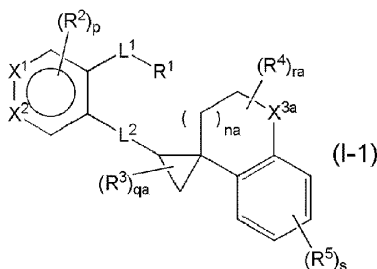
t representa un número entero de 0 a 2, y

R², R³, R⁴ y R⁵ cada uno independientemente pueden ser iguales o diferentes cuando p, q, r y s son cada uno un número entero de 2 o más.)

En un caso, el compuesto representado por formula (I) es un compuesto representado por la formula (I-a), una sal del mismo, un N-óxido del mismo, un solvato del mismo o un profármaco de estos.

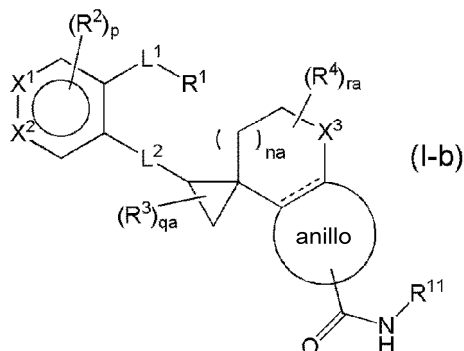


(En la fórmula, todos los símbolos tienen el mismo significado que los símbolos definidos con respecto a la fórmula (I) y n_a representa un número entero de 0 o 1, q_a representa un número entero de 0 a 3, r_a representa un número entero de 0 a 4, X^{3a} representa metileno o un átomo de oxígeno). Un ejemplo es un compuesto representado por la fórmula (1-1), una sal del mismo, un N-óxido del mismo, un solvato del mismo o un profármaco de estos.

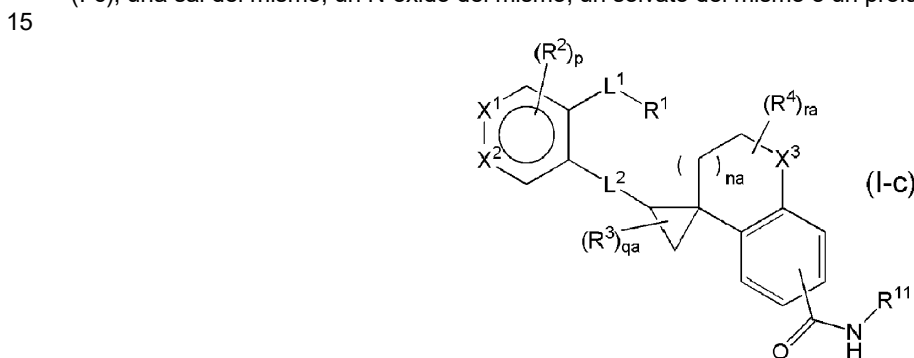


(En la fórmula, todos los símbolos tienen el mismo significado que los símbolos definidos con respecto a la fórmula (I) y na representa un número entero de 0 o 1, qa representa un número entero de 0 a 3, ra representa un número entero de 0 a 4, X^{3a} representa metileno o un átomo de oxígeno)

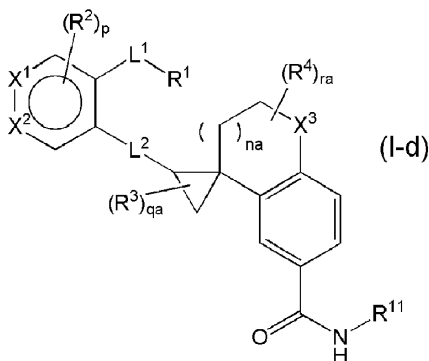
5 En otro caso, el compuesto representado por fórmula (I) es un compuesto representado por la fórmula (I-b), una sal del mismo, un N-óxido del mismo, un solvato del mismo o un profármaco de estos.



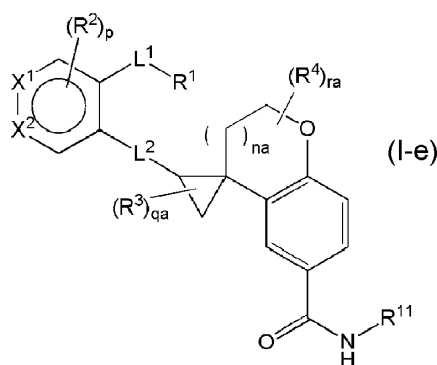
10 (En la fórmula, todos los símbolos tienen el mismo significado que los símbolos definidos con respecto a la fórmula (I) y na representa un número entero de 0 o 1, qa representa un número entero de 0 a 3, ra representa un número entero de 0 a 4, X^{3a} representa metileno o un átomo de oxígeno). Un ejemplo es un compuesto representado por la fórmula (I-c), una sal del mismo, un N-óxido del mismo, un solvato del mismo o un profármaco de estos.



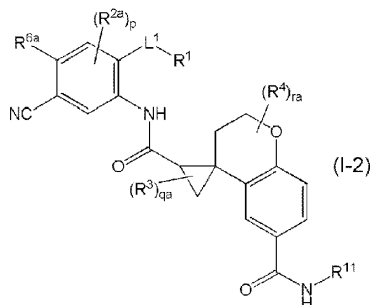
20 (En la fórmula, todos los símbolos tienen el mismo significado que los símbolos definidos con respecto a la fórmula (I) y na representa un número entero de 0 o 1, qa representa un número entero de 0 a 3, ra representa un número entero de 0 a 4, X^{3a} representa metileno o un átomo de oxígeno). Un ejemplo es un compuesto representado por la fórmula (I-d), una sal del mismo, un N-óxido del mismo, un solvato del mismo o un profármaco de estos.



25 (En la fórmula, todos los símbolos tienen el mismo significado que los símbolos definidos con respecto a la fórmula (I) y na representa un número entero de 0 o 1, qa representa un número entero de 0 a 3, ra representa un número entero de 0 a 4, X^{3a} representa metileno o un átomo de oxígeno). Un ejemplo es un compuesto representado por la fórmula (I-e), una sal del mismo, un N-óxido del mismo, un solvato del mismo o un profármaco de estos.

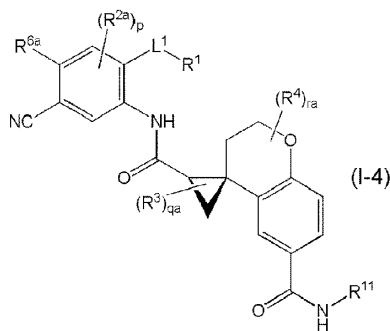


5 (En la fórmula, todos los símbolos tienen el mismo significado que los símbolos definidos con respecto a la fórmula (I) y n_a representa un número entero de 0 o 1, q_a representa un número entero de 0 a 3, r_a representa un número entero de 0 a 4, X^{3a} representa metileno o un átomo de oxígeno). Un ejemplo es un compuesto representado por la fórmula (1-2), una sal del mismo, un N-óxido del mismo, un solvato del mismo o un profármaco de estos.



10 (En la fórmula, todos los símbolos tienen los mismos significados que los símbolos definidos con respecto a la fórmula (I), n_a representa un número entero de 0 o 1, q_a representa un número entero de 0 a 3, r_a representa un número entero de 0 a 4, X^{3a} representa metileno o un átomo de oxígeno, R^{2a} representa halógeno y R^{6a} representa un átomo de hidrógeno o halógeno). Un ejemplo es un compuesto representado por la fórmula (1-4), una sal del mismo, un N-óxido del mismo, un solvato del mismo o un profármaco de estos.

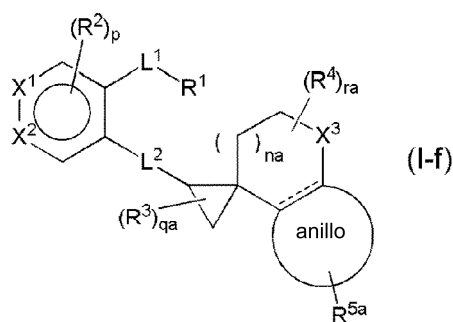
15



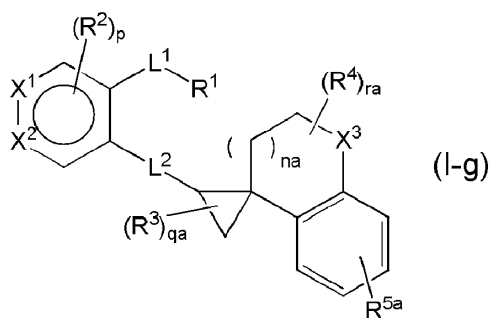
(En la fórmula, todos los símbolos tienen el mismo significado que los símbolos definidos con respecto a las fórmulas (I) y (1-2) anteriores).

20

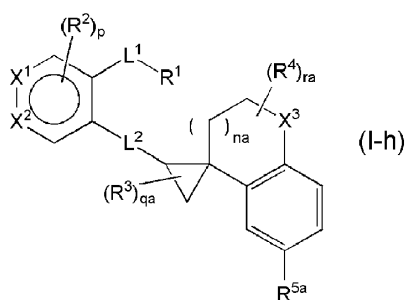
Un caso adicional del compuesto representado por la fórmula (I) es un compuesto representado por la fórmula (I-f), una sal del mismo, un N-óxido del mismo, un solvato del mismo o un profármaco de estos.



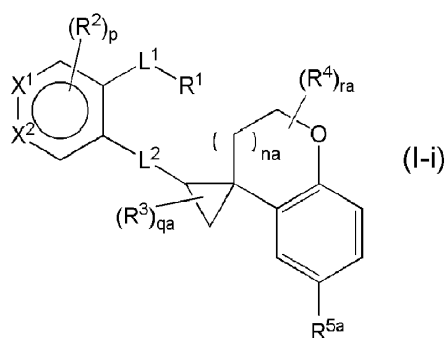
(En la fórmula, todos los símbolos tienen los mismos significados que los símbolos definidos con respecto a la fórmula (I), na representa un número entero de 0 o 1, qa representa un número entero de 0 a 3, ra representa un número entero de 0 a 4, X^{3a} representa metileno o un átomo de oxígeno, y R^{5a} es un anillo de carbono C4-10 que puede estar sustituido con uno a tres R¹⁸ o un anillo heterocíclico de cuatro a diez miembros que puede estar sustituido con uno a tres R¹⁸, en donde, cuando existe una pluralidad de R¹⁸, la pluralidad de cada uno independientemente puede ser igual o diferente). Un ejemplo es un compuesto representado por la fórmula (I-g), una sal del mismo, un N-óxido del mismo, un solvato del mismo o un profármaco de estos.



(En la fórmula, todos los símbolos tienen los mismos significados que los símbolos definidos con respecto a la fórmula (I), na representa un número entero de 0 o 1, qa representa un número entero de 0 a 3, ra representa un número entero de 0 a 4, X^{3a} representa metileno o un átomo de oxígeno, y R^{5a} es un anillo de carbono C4-10 que puede estar sustituido con uno a tres R¹⁸ o un anillo heterocíclico de cuatro a diez miembros que puede estar sustituido con uno a tres R¹⁸, en donde, cuando existe una pluralidad de R¹⁸, la pluralidad, cada uno independientemente, puede ser igual o diferente). Un ejemplo es un compuesto representado por la fórmula (I-h), una sal del mismo, un N-óxido del mismo, un solvato del mismo o un profármaco de estos.

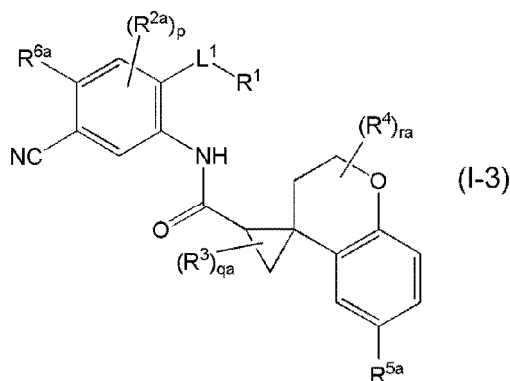


(En la fórmula, todos los símbolos tienen los mismos significados que los símbolos definidos con respecto a la fórmula (I), na representa un número entero de 0 o 1, qa representa un número entero de 0 a 3, ra representa un número entero de 0 a 4, X^{3a} representa metileno o un átomo de oxígeno, y R^{5a} es un anillo de carbono C4-10 que puede estar sustituido con uno a tres R¹⁸ o un anillo heterocíclico de cuatro a diez miembros que puede estar sustituido con uno a tres R¹⁸, en donde, cuando existe una pluralidad de R¹⁸, la pluralidad, cada uno independientemente, puede ser igual o diferente). Un ejemplo es un compuesto representado por la fórmula (I-i), una sal del mismo, un N-óxido del mismo, un solvato del mismo o un profármaco de estos.

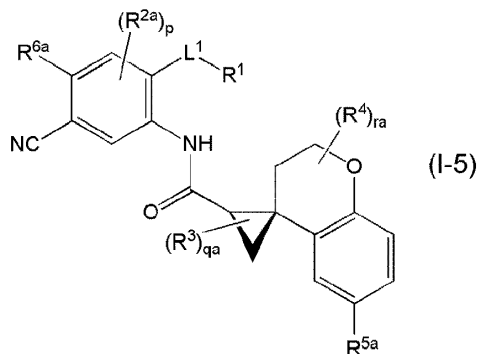


(En la fórmula, todos los símbolos tienen los mismos significados que los símbolos definidos con respecto a la fórmula (I), na representa un número entero de 0 o 1, qa representa un número entero de 0 a 3, ra representa un número entero de 0 a 4, X^{3a} representa metileno o un átomo de oxígeno, y R^{5a} es un anillo de carbono C4-10 que puede estar sustituido con uno a tres R¹⁸ o un anillo heterocíclico de cuatro a diez miembros que puede estar sustituido con uno a tres R¹⁸, en donde, cuando existe una pluralidad de R¹⁸, la pluralidad, cada uno independientemente, puede ser igual o diferente). Un ejemplo es un compuesto representado por la fórmula (1-3), una sal del mismo, un N-óxido del mismo, un solvato del mismo o un profármaco de estos.

[Producto quí. 22]



(En la fórmula, todos los símbolos tienen los mismos significados que los símbolos definidos con respecto a la fórmula (I), na representa un número entero de 0 o 1, qa representa un número entero de 0 a 3, ra representa un número entero de 0 a 4, X^{3a} representa metileno o un átomo de oxígeno, y R^{5a} es un anillo de carbono C4-10 que puede estar sustituido con uno a tres R¹⁸ o un anillo heterocíclico de cuatro a diez miembros que puede estar sustituido con uno a tres R¹⁸, en donde, cuando existe una pluralidad de R¹⁸, la pluralidad, cada uno independientemente, puede ser igual o diferente). Un ejemplo es un compuesto representado por la fórmula (1-5), una sal del mismo, un N-óxido del mismo, un solvato del mismo o un profármaco de estos.




(En la fórmula, todos los símbolos tienen los mismos significados que los símbolos definidos con respecto a la fórmula (I), na representa un número entero de 0 o 1, qa representa un número entero de 0 a 3, ra representa un número entero de 0 a 4, X^{3a} representa metileno o un átomo de oxígeno, y R^{5a} es un anillo de carbono C4-10 que puede estar sustituido con uno a tres R¹⁸ o un anillo heterocíclico de cuatro a diez miembros que puede estar sustituido con uno a tres R¹⁸, en donde, cuando existe una pluralidad de R¹⁸, la pluralidad, cada uno independientemente, puede ser igual o diferente).


En la presente divulgación, L¹ es independientemente propileno y L² es independientemente -CH=CH-, -NHCO-, -CONH-, -NHSO₂- o -SO₂NH- en a formula seleccionada entre el grupo de fórmula (I-a), fórmula (I-b), fórmula (I-c), fórmula (I-d), fórmula (I-e), fórmula (I-f), fórmula (I-g), fórmula (I-h), fórmula (I-i) y fórmula (1-1) anterior. Por ejemplo, L¹ es propileno, y L² es -NHCO- o -CONH-. Como alternativa, L¹ es propileno y L² es -NHCO-.


En la presente divulgación, ejemplos del compuesto son el compuesto del Ejemplo 1, los compuestos del Ejemplo 2-1 al Ejemplo 2-47, el compuesto del Ejemplo 3, los compuestos del Ejemplo 4-1 al Ejemplo 4-3, los compuestos de los Ejemplos 5 y 6, los compuestos del Ejemplo 7-1 al Ejemplo 7-28, los compuestos de los Ejemplos 8 y 9, los compuestos del Ejemplo 10-1 al Ejemplo 10-12, el compuesto del Ejemplo 11, los compuestos del Ejemplo 12-1 al Ejemplo 12-3, los compuestos de los Ejemplos 13 a 17, los compuestos del Ejemplo 18-1 al Ejemplo 18-3, el compuesto del Ejemplo 19, los compuestos del Ejemplo 20-1 al Ejemplo 20-5, los compuestos de los Ejemplos 21 y 22, los compuestos del Ejemplo 23-1 y Ejemplo 23-2, los compuestos de los Ejemplos 24 a 27, los compuestos del Ejemplo 28-1 y Ejemplo 28-2, los compuestos de los Ejemplos 29 y 30, los compuestos del Ejemplo 31-1 y Ejemplo 31-2, el compuesto del Ejemplo 32, los compuestos del Ejemplo 33-1 al Ejemplo 33-5, los compuestos de los Ejemplos 34 a 36, los compuestos del Ejemplo 37-1 y Ejemplo 37-2, los compuestos del Ejemplo 38-1 y Ejemplo 38-2 y el compuesto del Ejemplo 39, una sal del mismo, un N-óxido del mismo, un solvato del mismo o un profármaco de estos.

Todos los isómeros caen dentro del alcance de la presente invención, a menos que se indique específicamente de otro modo. Por ejemplo, los grupos alquilo, los grupos alcoxi, los grupos alquileo y similares incluyen grupos de cadena lineal y ramificada. La presente invención también incluye todos los isómeros debidos a un doble enlace, un anillo y un anillo condensado (isómeros E, Z, cis y trans), isómeros debido a la presencia de un carbono asimétrico o similares (isómeros R y S, isómeros α y β, enantiómeros y diastereómeros), isómeros ópticos que involucran rotación óptica (isómeros D, L, d y l), compuestos polares separados por cromatografía (compuestos de alta y baja polaridad), compuestos de equilibrio, isómeros rotacionales, mezclas de cualquier proporción de estos compuestos y mezclas racémicas. La presente invención también incluye todos los isómeros debidos a tautomería.

Como es evidente para una persona experta, los siguientes símbolos en la presente invención tienen los siguientes significados, a menos que se indique específicamente de otro modo.

 representa un enlace en el plano del papel (es decir, la configuración α).

 representa un enlace fuera del plano del papel (es decir, la configuración β).

 representa una mezcla arbitraria de configuración α y configuración β.

[Sal]

El compuesto de la presente invención se convierte en una sal usando un método conocido.

Preferentemente, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

Preferentemente, la sal es soluble en agua.

Ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable incluyen sales de adición de ácido, sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos, sales de amonio, sales de amina y similares.

Ejemplos de sales de adición de ácido incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfatos, fosfatos y nitratos, o sales de ácidos orgánicos tales como acetatos, lactatos, tartratos, benzoatos, citratos, metanosulfonato, etanosulfonato, trifluoroacetato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, isetionatos, glucuronatos y gluconatos.

Ejemplos de sales de metales alcalinos incluyen sales con potasio, sodio y similares.

Ejemplos de sales de metales alcalinotérreos incluyen sales con calcio, magnesio y similares.

Los ejemplos de sales de amonio incluyen sales con tetrametilamonio y similares.

Ejemplos de sales de amina incluyen sales con trietilamina, metilamina, dimetilamina, ciclopentilamina, bencilamina, fenetilamina, piperidina, monoetanolamina, dietanolamina, tris(hidroxi metil)aminometano, lisina, arginina, N-metil-D-glucamina y similares.

- 5 El compuesto usado para la presente invención se puede transformar en un N-óxido usando cualquier método. Los N-óxidos se refieren a compuestos representados por la fórmula (I) con átomos de nitrógeno oxidados.

El compuesto de la presente invención y una sal del mismo se pueden transformar en un solvato.

- 10 Preferentemente, el solvato no es tóxico y es soluble en agua. Ejemplos de solvatos adecuados incluyen solvatos que usan agua y solvatos que usan disolventes alcohólicos (por ejemplo, etanol y similares). El solvato es preferentemente un hidrato.

[Profármaco]

- 15 Un profármaco del compuesto representado por la fórmula (I) se refiere a un compuesto que se transforma en el compuesto representado por la fórmula (I) en el cuerpo mediante reacción con una enzima, ácido del estómago o similares. Los siguientes son ejemplos de profármacos de los compuestos representados por la fórmula (I): un compuesto representado por la fórmula (I) con un grupo amino que está acilado, alquilado o fosforilado (por ejemplo, un compuesto representado por la fórmula (I) con un grupo amino que está eicosanoilado, alanilado, pentilaminocarbonilado, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilado, tetrahidrofuranoilado, pirrolidilmetilado, pivaloiloximetilado, acetoximetilado o *terc*-butilado y similares); un compuesto representado por la fórmula (I) con un grupo hidroxilo que está acilado, alquilado, fosforilado o borado (por ejemplo, un compuesto representado por la fórmula (I) con un grupo hidroxilo que está acetilado, palmitoilado, propanoilado, pivaloilado, succinilado, fumarilado, alanilado o dimetilaminometilcarbonilado y similares); alanilado o dimetilaminometilcarbonilado y similares); un compuesto representado por la fórmula (I) con un grupo carboxi esterificado o amidado (por ejemplo, un compuesto representado por la fórmula (I) con un grupo carboxi etilesterificado, fenilesterificado, carboximetilesterificado, dimetilaminometilesterificado, pivaloiloximetilesterificado, 1-{(etoxicarbonil)oxi}etilesterificado, ftalidilesterificado, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilesterificado, 1-[[ciclohexiloxi]carbonil]oxi]etilesterificado o metilamidado y similares); y similares. Estos compuestos pueden producirse mediante un método conocido *per se*. El profármaco del compuesto representado por la fórmula (I) puede ser un hidrato o no hidrato. El profármaco del compuesto representado por la fórmula (I) puede ser uno que se transforme en el compuesto representado por la fórmula (I) en condiciones fisiológicas, tal como se describe en *Pharmaceutical research and development*, Vol. 7, Molecular Design, págs. 163 - 198, 1990, Hirokawa Publishing Company.

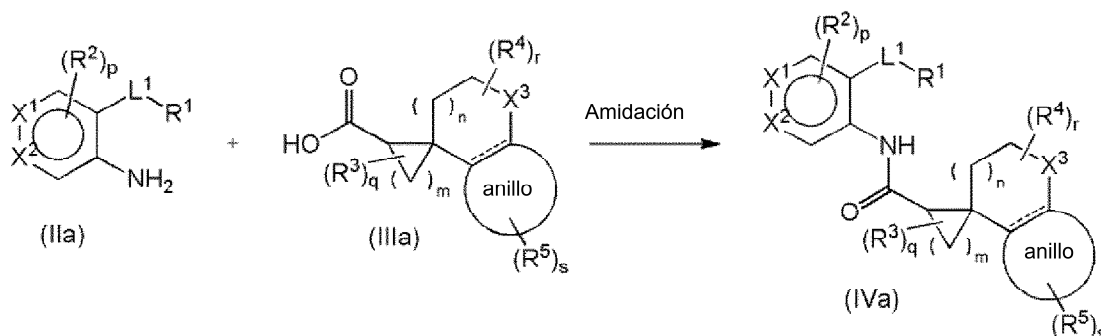
- 35 Los átomos que constituyen los compuestos representados por la fórmula (I) pueden reemplazarse con sus isótopos (por ejemplo, ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁶N, ¹⁷O, ¹⁸O, ¹⁸F, ³⁵S, ³⁶Cl, ⁷⁷Br, ¹²⁵I y similares) o similares.

[Método de producción de los compuestos]

- 40 Los compuestos representados por la fórmula (I) pueden producirse mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante los métodos que se describen a continuación, métodos equivalentes a los mismos, o los métodos descritos en los Ejemplos. En los métodos de producción a continuación, un compuesto de materia prima puede estar en forma de sal. La sal puede ser cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables ejemplificadas para los compuestos representados por la fórmula (I).

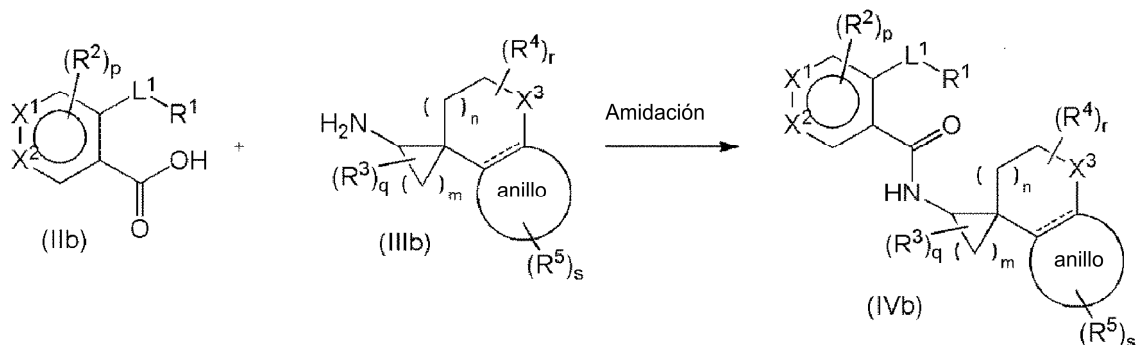
- 50 El compuesto representado por la fórmula (I) del cual L² es -NHCO- (un compuesto representado por la fórmula (IVa)) y el compuesto representado por la fórmula (I) del cual L² es -CONH- (un compuesto representado por la fórmula (IVb)) se puede producir mediante los métodos representados por el siguiente esquema de reacción (Ia) y esquema de reacción (Ib), respectivamente.

Esquema de reacción (Ia)



(En las fórmulas, todos los símbolos tienen el mismo significado que los símbolos definidos con respecto a la fórmula (I)).

Esquema de reacción (Ib)



5 (En las fórmulas, todos los símbolos tienen el mismo significado que los símbolos definidos con respecto a la fórmula (I)).

10 Específicamente, el compuesto representado por la fórmula (IVa) se puede producir mediante la reacción de amidación del compuesto representado por la fórmula (IIa) y el compuesto representado por la fórmula (IIIa). El compuesto representado por la fórmula (IVb) se puede producir mediante la reacción de amidación del compuesto representado por la fórmula (IIb) y el compuesto representado por la fórmula (IIIb).

15 La reacción de amidación es conocida y puede ser, por ejemplo,

- (1) un método que usa un haluro de ácido,
- (2) un método que usa un anhídrido de ácido mixto,
- (3) un método usando un agente de condensación o similares.

20 A continuación se describen estos métodos en detalle.

(1) En el método que usa un haluro de ácido, por ejemplo, el ácido carboxílico se hace reaccionar con un reactivo de haluro de ácido (cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo o similares) de aproximadamente -20 °C a temperatura de reflujo en un disolvente orgánico (cloroformo, diclorometano, dietil éter, tetrahidrofurano o similares) o sin disolvente. Después, el haluro de ácido resultante se hace reaccionar con una amina en un disolvente orgánico (cloroformo, diclorometano, dietil éter, tetrahidrofurano o similares) de aproximadamente 0 a 40 °C en presencia de una base (piridina, trietilamina, dimetilaminopiridina, diisopropiletilamina o similares). Como alternativa, el haluro de ácido resultante se puede hacer reaccionar con una amina de aproximadamente 0 a 40 °C en un disolvente orgánico (dioxano, tetrahidrofurano o similares), usando una solución acuosa alcalina (agua con bicarbonato sódico, una solución de hidróxido de sodio o similares).

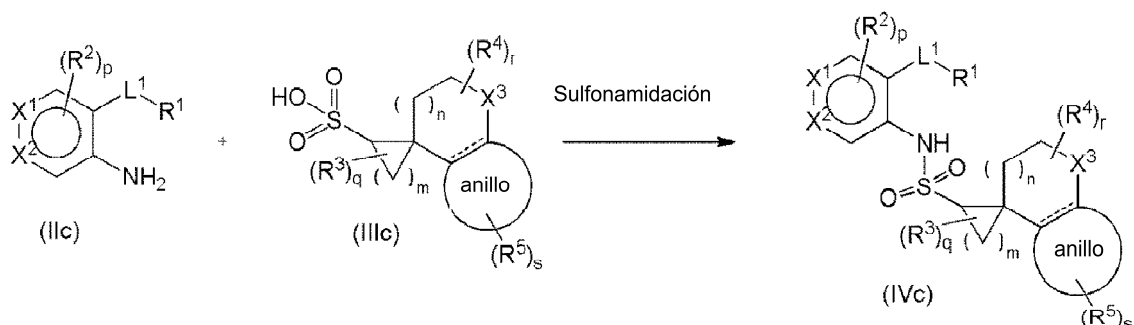
(2) En el método que usa un anhídrido de ácido mixto, por ejemplo, el ácido carboxílico se hace reaccionar con un haluro de ácido (cloruro de pivaloilo, cloruro de tosilo, cloruro de mesilo o similares) o con un derivado de ácido (cloroformiato de etilo, cloroformiato de isobutilo o similares) de aproximadamente 0 a 40 °C en un disolvente orgánico (cloroformo, diclorometano, dietil éter, tetrahidrofurano o similares) o sin disolvente, en presencia de una base (piridina, trietilamina, dimetilaminopiridina, diisopropiletilamina o similares). El anhídrido de ácido mixto resultante se hace reaccionar después con una amina de aproximadamente 0 a 40 °C en un disolvente orgánico (cloroformo, diclorometano, dietil éter, tetrahidrofurano o similares).

(3) En el método que usa un agente de condensación, por ejemplo, el ácido carboxílico se hace reaccionar con una amina de aproximadamente 0 °C a la temperatura de reflujo en un disolvente orgánico (cloroformo, diclorometano, dimetilformamida, dimetilacetamida, dietil éter, tetrahidrofurano o similares) o sin disolvente en presencia o ausencia de una base (piridina, trietilamina, dimetilaminopiridina o similares), usando un agente de condensación (1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (EDC), 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI), yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio o anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico (anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (T3P) o similares)), con o sin 1-hidroxibenzotriazol (HOBT).

45 De manera deseable, las reacciones (1), (2) y (3) se realizan todos en condiciones anhidras en una atmósfera de gas inerte (argón, nitrógeno o similares).

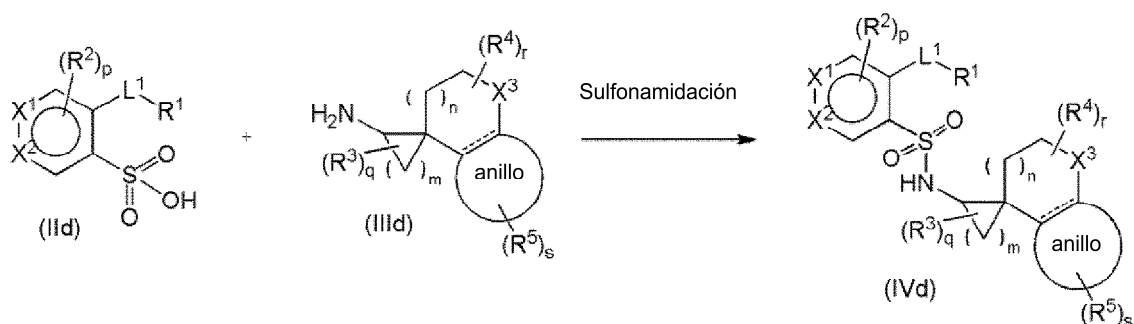
50 El compuesto representado por la fórmula (I) del cual L² es -NHSO₂- (un compuesto representado por la fórmula (IVc)) y el compuesto representado por la fórmula (I) del cual L² es -SO₂NH- (un compuesto representado por la fórmula (IVd)) se puede producir mediante los métodos representados por el siguiente esquema de reacción (Ic) y esquema de reacción (Id), respectivamente.

Esquema de reacción (Ic)



5 (En las fórmulas, todos los símbolos tienen el mismo significado que los símbolos definidos con respecto a la fórmula (I)).

Esquema de reacción (Id)



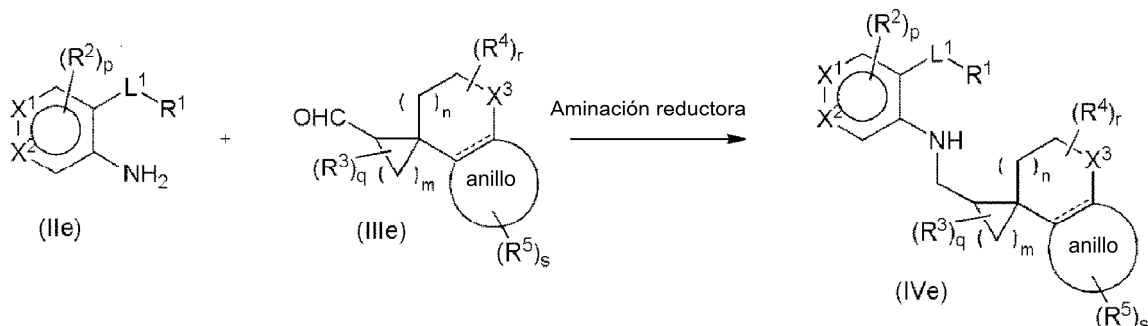
10 (En las fórmulas, todos los símbolos tienen el mismo significado que los símbolos definidos con respecto a la fórmula (I)).

15 Específicamente, el compuesto representado por la fórmula (IVc) se puede producir mediante la reacción de sulfonamidación del compuesto representado por la fórmula (IIc) y el compuesto representado por la fórmula (IIIc). El compuesto representado por la fórmula (IVd) se puede producir mediante la reacción de sulfonamidación del compuesto representado por la fórmula (IIId) y el compuesto representado por la fórmula (IIIId).

20 Se conoce la reacción de sulfonamidación. Por ejemplo, el ácido sulfónico se hace reaccionar con un haluro de ácido (cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, tricloruro de fósforo o similares) a -20 °C a temperatura de reflujo en un disolvente orgánico (cloroformo, diclorometano, dicloroetano, dietil éter, tetrahidrofurano, metil t-butil éter o similares) o sin disolvente. El haluro de sulfonilo resultante se hace reaccionar luego con una amina de aproximadamente 0 a 40 °C en un disolvente orgánico (cloroformo, diclorometano, dicloroetano, dietil éter, tetrahidrofurano o similares) en presencia de una base (diisopropiletilamina, piridina, trietilamina, dimetilaminilina, dimetilaminopiridina o similares).

25 El compuesto representado por la fórmula (I) del cual L² es -NHCH₂- (un compuesto usado para la presente invención representado por la fórmula (IVe)) y el compuesto representado por la fórmula (I) del cual L² es -CH₂NH- (un compuesto representado por fórmula (IVf)) puede producirse mediante los métodos representados por el siguiente esquema de reacción (Ie) y esquema de reacción (If), respectivamente.

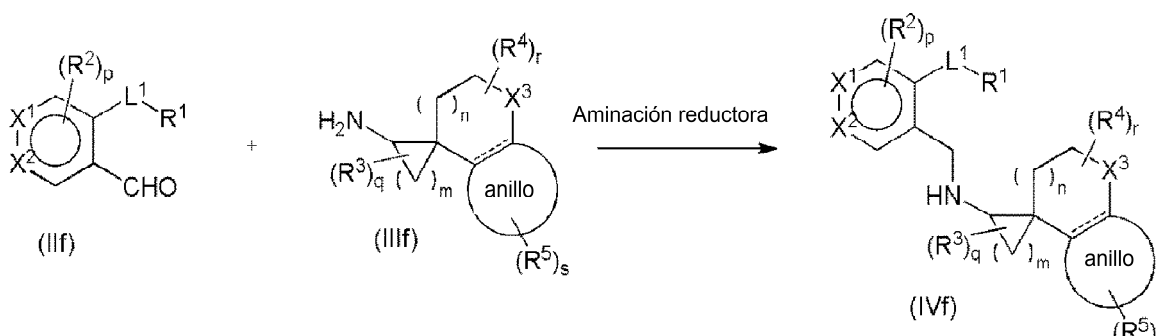
Esquema de reacción (Ie)



(En las fórmulas, todos los símbolos tienen el mismo significado que los símbolos definidos con respecto a la fórmula (I)).

5

Esquema de reacción (If)



(En las fórmulas, todos los símbolos tienen el mismo significado que los símbolos definidos con respecto a la fórmula (I)).

10

Específicamente, el compuesto representado por la fórmula (IVe) se puede producir mediante una reacción de aminación reductora del compuesto representado por la fórmula (IIe) y el compuesto representado por la fórmula (IIIe). El compuesto representado por la fórmula (IVf) se puede producir mediante una reacción de aminación reductora del compuesto representado por la fórmula (IIIf) y el compuesto representado por la fórmula (IIIIf).

15

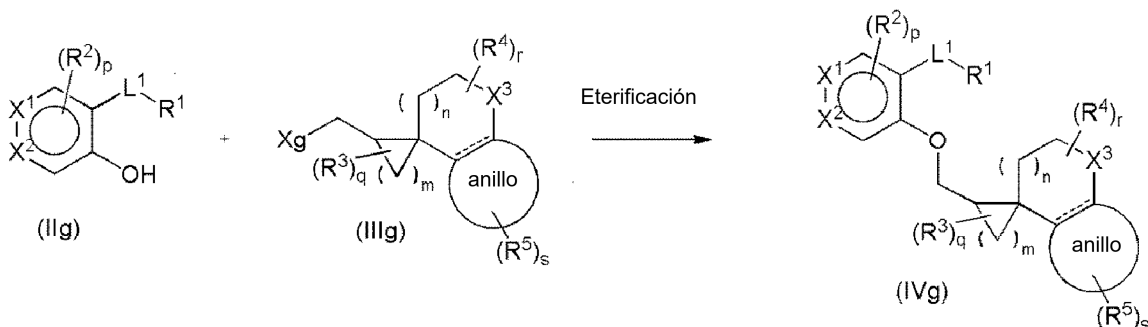
Se conoce la reacción de aminación reductora. Por ejemplo, la reacción se realiza en un disolvente orgánico (dicloroetano, diclorometano, dimetilformamida, ácido acético, una mezcla de estos o similares) de aproximadamente 0 a 40 °C en presencia de un agente reductor (triacetoxiborohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, borohidruro sódico o similares).

20

El compuesto representado por la fórmula (I) del cual L² es -OCH₂- (un compuesto usado para la presente invención representado por la fórmula (IVg)) y el compuesto representado por la fórmula (I) del cual L² es -CH₂O- (un compuesto representado por fórmula (IVh)) puede producirse mediante los métodos representados por el siguiente esquema de reacción (Ig) y esquema de reacción (Ih), respectivamente.

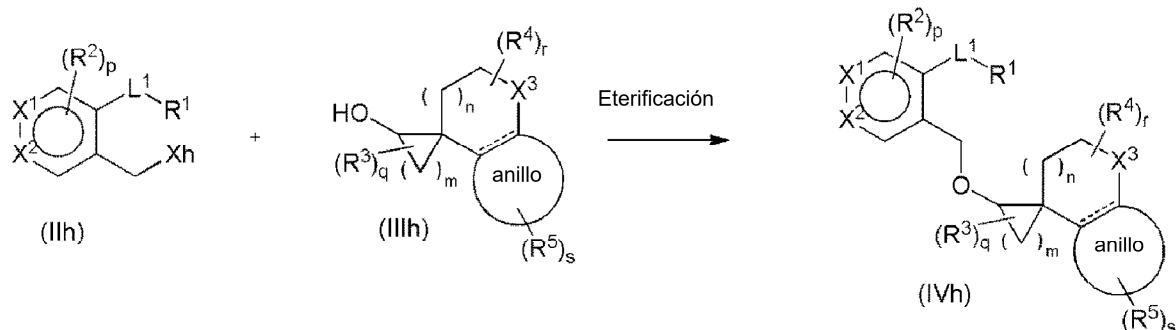
25

Esquema de reacción (Ig)



(En las fórmulas, Xg es halógeno, tosilato o mesilato, y los demás símbolos tienen los mismos significados que los símbolos definidos con respecto a la fórmula (I)).

Esquema de reacción (Ih)



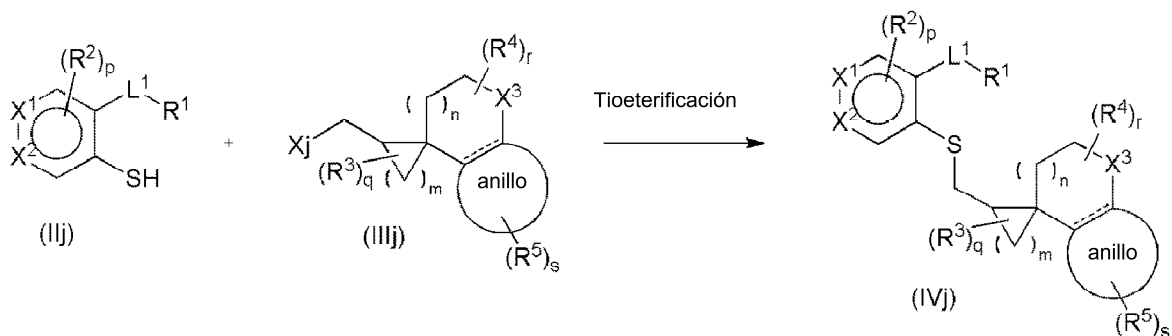
5 (En las fórmulas, Xh es halógeno, tosilato o mesilato, y los demás símbolos tienen los mismos significados que los símbolos definidos con respecto a la fórmula (I)).

10 Específicamente, el compuesto representado por la fórmula (IVg) se puede producir mediante la reacción de eterificación del compuesto representado por la fórmula (IIg) y el compuesto representado por la fórmula (IIIg). El compuesto representado por la fórmula (IVh) se puede producir mediante la reacción de eterificación del compuesto representado por la fórmula (IIh) y el compuesto representado por la fórmula (IIIh).

15 Se conoce la reacción de eterificación. Por ejemplo, la reacción se realiza en un disolvente orgánico (dimetilformamida, dimetilsulfóxido, cloroformo, diclorometano, dietil éter, tetrahidrofurano, metil t-butil éter o similares) de aproximadamente 0 a 100 °C en presencia de un hidróxido de metal alcalino (hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio o similares), un hidróxido de metal alcalinotérreo (hidróxido de bario, hidróxido de calcio o similares), un carbonato (carbonato sódico, carbonato potásico o similares), una solución acuosa de los mismos o una mezcla de estos.

20 El compuesto representado por la fórmula (I) del cual L² es -SCH₂- (un compuesto usado para la presente invención representado por la fórmula (IVj)) y el compuesto representado por la fórmula (I) del cual L² es -CH₂S- (un compuesto representado por fórmula (IVk)) se puede producir mediante los métodos representados por el siguiente esquema de reacción (Ij) y esquema de reacción (Ik), respectivamente.

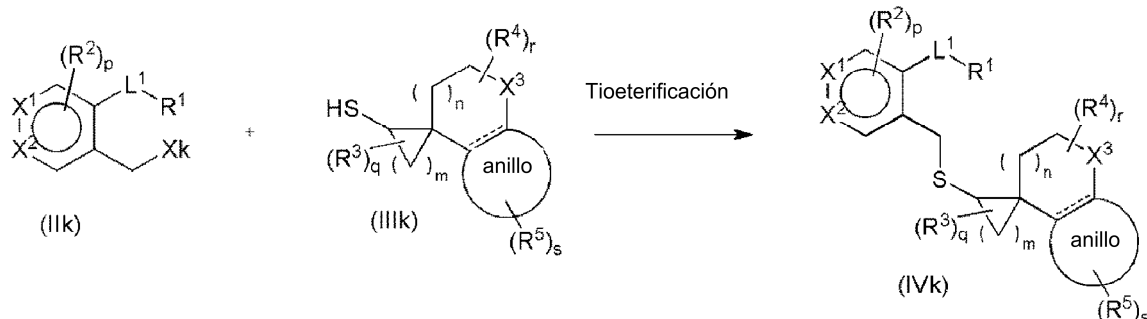
25 Esquema de reacción (Ij)



30 (En las fórmulas, Xj es halógeno, tosilato o mesilato, y los demás símbolos tienen los mismos significados que los símbolos definidos con respecto a la fórmula (I)).

[Producto quí. 36]

Esquema de reacción (Ik)



(En las fórmulas, Xk es halógeno, tosilato o mesilato, y los demás símbolos tienen los mismos significados que los símbolos definidos con respecto a la fórmula (I)).

5 Específicamente, el compuesto representado por la fórmula (IVj) se puede producir mediante la reacción de tioeterificación del compuesto representado por la fórmula (IIj) y el compuesto representado por la fórmula (IIIj). El compuesto representado por la fórmula (IVk) se puede producir mediante la reacción de tioeterificación del compuesto representado por la fórmula (IIIk) y el compuesto representado por la fórmula (IIk).

10 Se conoce la reacción de tioeterificación. Por ejemplo, la reacción se realiza en un disolvente orgánico (dimetilformamida, dimetilsulfóxido, cloroformo, diclorometano, dietil éter, tetrahidrofurano, metil t-butil éter o similares) de 0 a 100 °C en presencia de un hidróxido de metal alcalino (hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio o similares), un hidróxido de metal alcalinotérreo (hidróxido de bario, hidróxido de calcio o similares), un carbonato (carbonato sódico, carbonato potásico o similares), una solución acuosa de los mismos o una mezcla de estos.

15 El compuesto representado por la fórmula (I) del cual L² es -S(O)CH₂- o -SO₂CH₂- se puede producir sometiendo apropiadamente el átomo de azufre del compuesto representado por la fórmula (IVj) anterior a una reacción de oxidación.

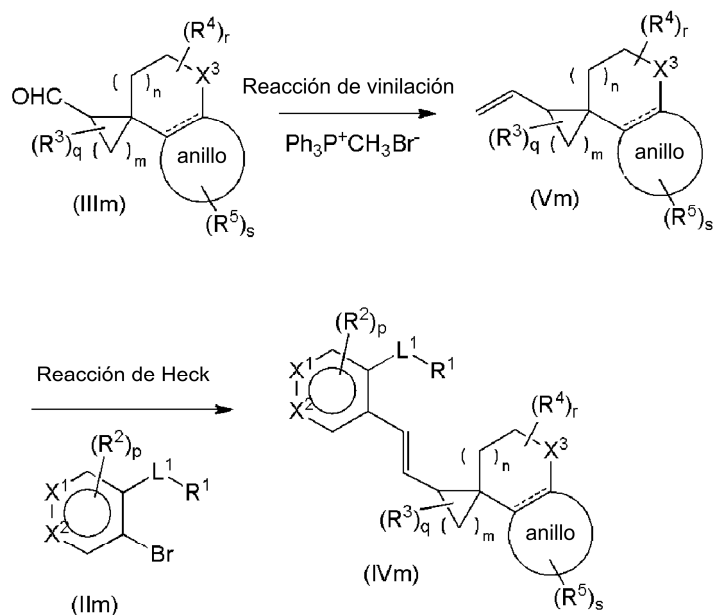
20 El compuesto representado por la fórmula (I) del cual L² es -S(O)CH₂- o -CH₂SO₂- se puede producir sometiendo apropiadamente el átomo de azufre del compuesto representado por la fórmula (IVk) anterior a una reacción de oxidación.

25 La reacción de oxidación (reacción de sulfoxidación: -SCH₂- → -S(O)CH₂- o -CH₂S- → -CH₂S(O)-) es conocida. Por ejemplo, la reacción se realiza en un disolvente orgánico (diclorometano, cloroformo, benceno, hexano, metanol, alcohol t-butílico, acetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano, ácido acético, N,N-dimetilformamida o similares), en agua, o en una mezcla de disolventes de estos de aproximadamente -40 a 0 °C en presencia de 1 a 1,2 equivalentes de un agente oxidante (peróxido de hidrógeno, peryodato sódico, nitrito de acilo, perborato de sodio, hipoclorito de sodio, un perácido (ácido 3-cloroperbenzoico, ácido peracético o similares), Oxone (nombre comercial, en lo sucesivo en el presente documento, simplemente conocido como Oxone; peroximonosulfato de potasio), permanganato de potasio, ácido crómico, dimetildioxolano o similares).

35 La reacción de oxidación (reacción de sulfonación: -SCH₂- → -SO₂CH₂- o -CH₂S- → -CH₂SO₂-) se conoce. Por ejemplo, la reacción se realiza en un disolvente orgánico adecuado (diclorometano, cloroformo, benceno, hexano, metanol, alcohol t-butílico, acetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano, ácido acético, N,N-dimetilformamida o similares), en agua, o en una mezcla de disolventes de estos de aproximadamente 20 a 60 °C en presencia de un agente oxidante en exceso (peróxido de hidrógeno, peryodato sódico, nitrito de acilo, perborato de sodio, hipoclorito de sodio, un perácido (ácido 3-cloroperbenzoico, ácido peracético o similares), Oxone (nombre comercial; peroximonosulfato de potasio), permanganato de potasio, ácido crómico, dimetildioxolano o similares).

40 El compuesto representado por la fórmula (I) del cual L² es -CH=CH- (un compuesto representado por la fórmula (IVm)) se puede producir mediante el método representado por el siguiente esquema de reacción (Im).

Esquema de reacción (Im)



(En las fórmulas, todos los símbolos tienen el mismo significado que los símbolos definidos con respecto a la fórmula (I)).

5 Específicamente, el compuesto representado por la fórmula (IVm) se puede producir mediante la reacción de Heck del compuesto representado por la fórmula (IIIm) con el compuesto representado por la fórmula (Vm) producido por la reacción de vinilación del compuesto representado por la fórmula (IIIIm).

10 Se conoce la reacción de vinilación. Por ejemplo, la reacción se realiza usando el compuesto representado por la fórmula (IIIIm) y bromuro de metiltrifenilfosfonio en un disolvente orgánico (por ejemplo, acetonitrilo, cloruro de metileno, tetrahidrofurano, tolueno, benceno, un disolvente mixto apropiado de estos disolventes orgánicos, o similares) de aproximadamente 0 °C a 120 °C en presencia de una base (por ejemplo, carbonato potásico, hidruro sódico, hidruro potásico, n-butilitio, *tert*-butóxido potásico, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno trietilamina (DBU) o similares).

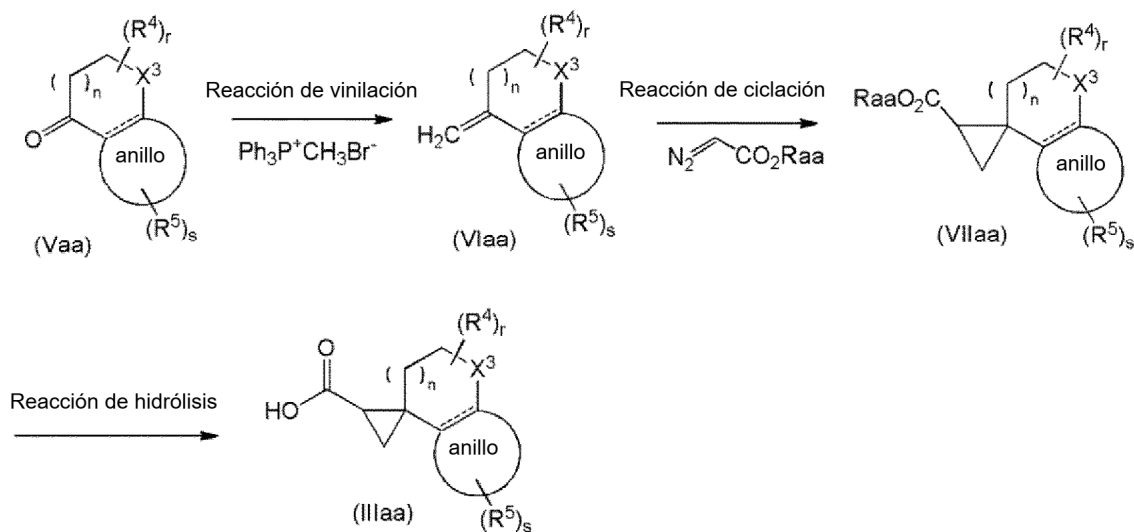
15 Se conoce la reacción de Heck. Por ejemplo, la reacción se realiza en un disolvente orgánico (por ejemplo, tolueno, dietil éter, benceno, diclorobenceno, dimetilformamida, un disolvente mixto apropiado de estos disolventes orgánicos, o similares) de aproximadamente 0 °C a 120 °C en presencia de una base (por ejemplo, fosfato tripotásico, bicarbonato de sodio, trietilamina o similares) y un catalizador (por ejemplo, un catalizador de paladio (por ejemplo, cloruro de paladio, acetato de paladio, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) o similares), un catalizador de níquel (por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)níquel, bis(trifenilfosfina)níquel (II) o similares), un catalizador de cobalto (por ejemplo, cloruro de cobalto o similares), un catalizador de cobre (por ejemplo, cloruro de cobre o similares), un catalizador de cinc (por ejemplo, cinc o similares), un catalizador mixto apropiado de estos catalizadores o similares), en presencia o ausencia de un reactivo de fósforo (por ejemplo, 1,3-bis(difenilfosfino)propano (dppp), $Ph_2P-(CH_2)_6-PPh_2$ o similares).

25 El compuesto representado por la fórmula (I) del cual L^2 es $-CH_2CH_2-$ se puede producir sometiendo apropiadamente el " $-CH=CH-$ " del compuesto representado por la fórmula (IVm) anterior a una reacción de reducción.

30 Se conoce la reacción de reducción. Por ejemplo, la reacción se realiza en un disolvente orgánico (por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, dietil éter, metanol, etanol, benceno, tolueno, acetona, metil etil cetona, acetonitrilo, dimetilformamida, agua, acetato de etilo, ácido acético, un disolvente mixto apropiado de estos disolventes orgánicos, o similares) en una atmósfera de hidrógeno en condiciones de presión normal o presurizada, en presencia de formiato de amonio o en presencia de hidracina de aproximadamente 0 a 200 °C, en presencia de un catalizador de hidrogenación (paladio-carbono, negro de paladio, paladio, hidróxido de paladio, dióxido de platino, platino-carbono, níquel, níquel Raney, cloruro de rutenio o similares), en presencia o ausencia de un ácido (ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido hipocloroso, ácido bórico, ácido tetrafluorobórico, ácido acético, ácido p-toluenosulfónico, ácido oxálico, ácido trifluoroacético, ácido fórmico o similares).

40 El compuesto representado por la fórmula (IIIa) en el esquema de reacción (Ia) del cual q es 0 y del cual m es 1 (un compuesto representado por la fórmula (IIIaa)) se puede producir mediante el método representado por el siguiente esquema de reacción (Iaa).

Esquema de reacción (Iaa)



(En las fórmulas, Raa es alquilo C1-4, y los otros símbolos tienen los mismos significados que los símbolos definidos con respecto a la fórmula (I) y na representa un número entero de 0 o 1, qa representa un número entero de 0 a 3, ra representa un número entero de 0 a 4, X^{3a} representa metileno o un átomo de oxígeno).

Específicamente, el compuesto representado por la fórmula (IIIaa) se puede producir sometiendo el compuesto representado por la fórmula (VIaa) producido por la reacción de vinilación del compuesto representado por la fórmula (Vaa) a una reacción de ciclación y después a una reacción de hidrólisis.

Se conoce la reacción de vinilación. Por ejemplo, la reacción se realiza usando el compuesto representado por la fórmula (Vaa) y bromuro de metiltrifenilfosfonio en un disolvente orgánico (por ejemplo, acetonitrilo, cloruro de metileno, tetrahidrofurano, tolueno, benceno, un disolvente mixto apropiado de estos disolventes orgánicos, o similares) de aproximadamente 0 °C a 120 °C en presencia de una base (por ejemplo, carbonato potásico, hidruro sódico, hidruro potásico, n-butillitio, *terc*-butóxido potásico, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno trietilamina (DBU) o similares).

Se conoce la reacción de ciclación. Por ejemplo, la reacción se realiza usando el compuesto representado por la fórmula (VIaa) y un compuesto diazo en un disolvente orgánico (por ejemplo, tolueno, benceno, cloruro de metileno, dicloroetano, metanol, etanol, hexano, tetrahidrofurano, agua, un disolvente mixto apropiado de estos disolventes orgánicos, o similares) de aproximadamente -78 °C a 120 °C en presencia de un catalizador (un catalizador de rutenio (por ejemplo, un dímero de dicloro(cimeno)rutenio ([Ru(p-cimeno)Cl₂]₂), RuCl₂(PPh₃)₃, RuCl(Cp)(PPh₃)₂ o similares), un catalizador de rodio (por ejemplo, Rh₂(O-CO-heptilo)₄, Rh₂(O-CO-tBu)₄, Rh₂(OAc)₄, Rh₂(O-Piv)₄, Rh₂((S)-PTTL)₄, Rh₂((S)-DOSP)₄, Rh₂(esp)₂, Rh₂((S)-NTTL)₄ o similares), un catalizador de plata (por ejemplo, tetrafluoroborato de plata (I) o similares), un catalizador de cobre (por ejemplo, CuOTf, Cu(OAc)₂, [Cu(MeCN)₄]PF₆ o similares), un catalizador de estaño (por ejemplo, Sn(tpp)(OTf)₂ o similares), un catalizador de hierro (por ejemplo, [Fe(Cp)(CO)₂(thf)]BF₄ o similares), un catalizador de cobalto, 2,6-bis(4-isopropil-4,5-dihidrooxazol-2-il)piridina, 2,6-bis((S)-4-isopropil-4,5-dihidrooxazol-2-il)piridina o 2,6-bis((R)-4-isopropil-4,5-dihidrooxazol-2-il)piridina). En la reacción de ciclación, se puede producir un compuesto espiro tricíclico ópticamente activo (un isómero óptico del compuesto representado por la fórmula (VIIaa)) usando un catalizador asimétrico ópticamente activo conocido.

La reacción de hidrólisis (reacción de desprotección del grupo carboxilo) es conocida, y la hidrólisis alcalina o similares es un ejemplo de la misma. Por ejemplo, la reacción de desprotección por hidrólisis alcalina se realiza en un disolvente orgánico (metanol, tetrahidrofurano, dioxano o similares) de 0 a 100 °C usando un hidróxido de metal alcalino (hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio o similares), un hidróxido de metal alcalinotérreo (hidróxido de bario, hidróxido de calcio o similares), un carbonato (carbonato sódico, carbonato potásico o similares), una solución acuosa de los mismos o una mezcla de estos.

El compuesto representado por la fórmula (IIIb) en el esquema de reacción (Ib), el compuesto representado por la fórmula (IIIc) en el esquema de reacción (Ic), o el compuesto representado por la fórmula (IIId) en el esquema de reacción (Id) del cual m es 1 se puede producir a partir del compuesto representado por la fórmula (IIIaa) en el esquema de reacción (Iaa) anterior usando un método conocido, por ejemplo, usando el método descrito en *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2ª edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999).

El compuesto representado por la fórmula (IIIc) en el esquema de reacción (Ic) del cual m es un número entero de 1 se puede producir a partir del compuesto representado por la fórmula (IIIaa) en el esquema de reacción (Iaa) anterior usando un método conocido, por ejemplo, usando el método descrito en *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*", 2ª edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999).

5 El compuesto representado por la fórmula (IIIe) en el esquema de reacción (Ie) o el compuesto representado por la fórmula (IIIm) en el esquema de reacción (Im) del cual m es 1 se puede producir a partir del compuesto representado por la fórmula (IIIaa) en el esquema de reacción (Iaa) anterior usando un método conocido, por ejemplo, usando el método descrito en *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*", 2ª edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999).

15 El compuesto representado por la fórmula (IIIg) en el esquema de reacción (Ig) o el compuesto representado por la fórmula (IIIj) en el esquema de reacción (Ij) del cual m es 1 se puede producir a partir del compuesto representado por la fórmula (IIIaa) en el esquema de reacción (Iaa) anterior reduciendo el ácido carboxílico para producir un derivado de alcohol primario y después transformando el derivado de alcohol en un derivado de halógeno, un derivado de tosilato o un derivado de mesilato, usando un método conocido, por ejemplo, usando el método descrito en *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*", 2ª edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999).

20 El compuesto representado por la fórmula (IIIh) en el esquema de reacción (Ih) del cual m es 1 se puede producir a partir del compuesto representado por la fórmula (IIIaa) en el esquema de reacción (Iaa) anterior usando un método conocido, por ejemplo, usando el método descrito en *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*", 2ª edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999) o en *Tetrahedron Letter*, Vol. 28, págs. 4489-4492, 1987.

25 El compuesto representado por la fórmula (IIIk) en el esquema de reacción (Ik) del cual m es 1 se puede producir produciendo un derivado de alcohol secundario a partir del compuesto representado por la fórmula (IIIaa) en el esquema de reacción (Iaa) anterior y después transformando el derivado de alcohol en un derivado de tiol, usando un método conocido, por ejemplo, usando el método descrito en *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*", 2ª edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999) o en *Tetrahedron Letter*, Vol. 28, págs. 4489-4492, 1987.

30 De los compuestos representados por la fórmula (IIIa), fórmula (IIIb), fórmula (IIIc), fórmula (III d), fórmula (IIIe), fórmula (III f), fórmula (IIIg), fórmula (IIIh), fórmula (IIIj), fórmula (IIIk) y fórmula (III m) usados como materiales de partida en los esquemas de reacción, los compuestos con m de 1 y ac de un número entero de 1 a 3 o los compuestos con m de un número entero de 2 a 4 y ac de un número entero de 1 a 6 son conocidos o se pueden producir con facilidad usando un método conocido, por ejemplo, usando el método descrito en *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*", 2ª edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999).

40 Los compuestos representados por las fórmulas (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (II f), (IIg), (IIh), (IIj), (IIk), (II m) y (Vaa) usados como materiales de partida en los esquemas de reacción son conocidos o se pueden producir con facilidad usando un método conocido, por ejemplo, usando el método descrito en *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*", 2ª edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999).

45 El compuesto usado para la presente invención que tiene un grupo amino, un grupo carboxilo o un grupo hidroxilo se puede producir usando un compuesto que ha sido protegido, según sea necesario, por un grupo protector comúnmente usado para tales grupos, por ejemplo, un grupo protector descrito en *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*", 2ª edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999), realizando una reacción de desprotección conocida o, por ejemplo, la reacción de desprotección descrita en *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*", 2ª edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999) después de la finalización de la reacción de amidación mostrada en el esquema de reacción (Ia) o (Ib) anterior, la reacción de sulfonamidación mostrada en el esquema de reacción (Ic) o (Id) anterior, la reacción de aminación reductora mostrada en el esquema de reacción (Ie) o (If) anterior, la reacción de eterificación mostrada en el esquema de reacción (Ig) o (Ih) anterior, la reacción de tioeterificación mostrada en el esquema de reacción (Ij) o (Ik) anterior, o la reacción de Heck mostrada en el esquema de reacción (Im) anterior, o después de un proceso de reacción adecuado.

60 Los compuestos representados por la fórmula (I) distintos de los compuestos descritos anteriormente pueden producirse combinando los Ejemplos descritos en esta memoria descriptiva o combinando métodos conocidos, por ejemplo, los métodos descritos en *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*", 2ª edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999).

65 Cuando el compuesto usado para la presente invención es un compuesto ópticamente activo, el compuesto también puede producirse usando un material de partida o un reactivo que tenga actividad óptica o produciéndose separando ópticamente un intermedio racémico y después convirtiéndolo en el compuesto usado para la presente invención a partir del mismo o separar ópticamente una forma racémica del compuesto usado para la presente invención.

Se conoce el método de separación óptica. En un método de ejemplo, se forma una sal, un complejo o similares con otro compuesto ópticamente activo, y el compuesto de interés se aísla después de la recristalización o se separa directamente usando una columna quirral o similares.

5 En las reacciones de esta memoria descriptiva, las reacciones que implican calentamiento se pueden realizar usando un baño de agua, un baño de aceite, un baño de arena o un microondas, como es evidente para un experto en la materia.

10 En las reacciones de esta memoria descriptiva, se puede usar apropiadamente un reactivo soportado en fase sólida que está soportado sobre un polímero (por ejemplo, poliestireno, poliacrilamida, polipropileno, polietilenglicol o similares).

15 En las reacciones de esta memoria descriptiva, los productos de reacción se pueden purificar usando medios de purificación ordinarios, por ejemplo, como destilación a presión normal o presión reducida, cromatografía líquida de alta resolución usando gel de sílice o silicato de magnesio, cromatografía en capa fina, métodos usando una resina de intercambio iónico o una resina depuradora, cromatografía en columna, lavado y recristalización. La purificación se puede realizar después de cada reacción o después de varias reacciones.

20 Las preparaciones se forman normalmente usando el compuesto usado para la presente invención y varios aditivos o excipientes farmacéuticamente aceptables tales como disolventes y se administran como preparación oral o parenteral sistémica o localmente. Los excipientes farmacéuticamente aceptables significan materiales que se usan generalmente para la preparación de fármacos excepto las sustancias activas. Los excipientes farmacéuticamente aceptables son preferentemente excipientes inofensivos que no muestran ningún efecto farmacológico a la dosificación de la preparación y que no inhiben el efecto de tratamiento de las sustancias activas. Además, los excipientes farmacéuticamente aceptables también se pueden usar para mejorar la eficacia de las sustancias activas y las preparaciones, facilitar la producción de los fármacos, estabilizar la calidad o mejorar la usabilidad. Específicamente, los materiales descritos en el "Japanese Pharmaceutical Excipients directory 2016" (Yakuji nippo sha, 2016) (editado por el Consejo de excipientes farmacéuticos de Japón)", etc. puede seleccionarse apropiadamente de acuerdo con las intenciones.

30 Las formas de dosificación para la administración incluyen, por ejemplo, preparaciones orales (por ejemplo: comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, soluciones orales, jarabes, agentes de gelatina orales, etc.), preparaciones oro-mucosas (por ejemplo: comprimidos para aplicación en la mucosa oral, pulverizados para la aplicación en la mucosa oral, preparados semisólidos para la aplicación en la mucosa oral, gárgaras, etc.), preparados para inyección (por ejemplo: inyecciones, etc.), preparados para diálisis (por ejemplo: agentes de diálisis, etc.), preparaciones para inhalación (por ejemplo: inhalaciones, etc.), preparaciones para aplicación oftálmica (por ejemplo: líquidos y soluciones oftálmicas, pomadas oftálmicas, etc.), preparaciones para aplicación ótica (por ejemplo: preparado ótico, etc.), preparaciones para aplicación nasal (por ejemplo: preparaciones nasales, etc.), preparaciones para el recto (por ejemplo: supositorios, preparados semisólidos para aplicación rectal, enemas para aplicación rectal, etc.), preparados para aplicación vaginal (por ejemplo: comprimidos para uso vaginal, supositorios para uso vaginal, etc.), preparaciones para aplicación cutánea (por ejemplo: preparados sólidos para aplicación cutánea, líquidos y soluciones para aplicación cutánea, pulverizadores, pomada, cremas, geles, parches, etc.) y similares.

45 La dosis del compuesto usado para la presente invención varía con la edad, peso corporal, síntoma, efecto terapéutico, vía de administración, duración del tratamiento y similares. En general, una cantidad en el intervalo de 1 ng a 1000 mg se administra por vía oral por adulto por dosis una o varias veces al día. Como alternativa, una cantidad en el intervalo de 0,1 ng a 100 mg se administra por vía parenteral por adulto por dosis una o varias veces al día o se administra por vía intravenosa de forma continua durante entre una hora y 24 horas por día. Como se ha descrito anteriormente, la dosis varía con varias condiciones. Por tanto, a veces es suficiente una cantidad inferior a la dosis, o en ocasiones se requiere la administración de una dosis que excede los intervalos.

[Inhibidor de puntos de control inmunitario]

55 En la presente invención, una molécula de punto de control inmunitario significa una molécula que transmite una cososeñal supresora y, por lo tanto, exhibe una función inmunosupresora. Las moléculas de control inmunitario conocidas son CTLA-4, PD-1, PD-L1 (ligando de muerte celular programada 1), PD-L2 (ligando de muerte celular programada 2), LAG-3 (gen de activación de linfocitos 3), TIM3 (inmunoglobulina de células T y mucina-3), BTLA (atenuador de linfocitos B y T), B7H3, B7H4, CD160, CD39, CD73, A2aR (receptor de adenosina A2a), KIR (receptor de inhibidores de células NK), VISTA (supresor que contiene Ig de dominio V de activación de células T), IDOI (indolamina 2,3-dioxigenasa), Arginasa I, TIGIT (inmunoglobulina de células T y dominio ITIM), CD115 y similares (véase, Nature Reviews Cancer, 12, p. 252-264, 2012 y Cancer Cell, 27, p. 450-461, 2015), pero la molécula del punto de control inmunitario no está particularmente limitada siempre que la molécula tenga una función que cumpla con la definición.

65 El inhibidor del punto de control inmunitario usado para la combinación de la presente invención es una sustancia que

inhibe la función de una molécula del punto de control inmunitario. El inhibidor de punto de control inmunitario no está particularmente limitado siempre que el inhibidor sea una sustancia que pueda inhibir la función (señal) de una molécula de punto de control inmunitario.

5 El inhibidor del punto de control inmunitario es preferentemente un inhibidor de la molécula del punto de control inmunitario humano, además, preferentemente, un anticuerpo neutralizante para una molécula de punto de control inmunitario humano.

10 El inhibidor del punto de control inmunitario es, por ejemplo, un inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario seleccionado del grupo que consiste en CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM3, BTLA, B7H3, B7H4, CD160, CD39, CD73, A2aR, KIR, VISTA, IDOI, Arginasa I, TIGIT y CD115. Aunque a continuación se muestran ejemplos del inhibidor del punto de control inmunitario, el inhibidor del punto de control inmunitario no se limita a los ejemplos.

15 Los ejemplos del inhibidor del punto de control inmunitario incluyen un anticuerpo anti-CTLA-4 (por ejemplo, ipilimumab (Yervoy (marca comercial registrada)) y Tremelimumab), un anticuerpo anti-PD-1 (por ejemplo, un anticuerpo humano monoclonal (neutralizante) anti-PD-1 humano (por ejemplo, nivolumab (Opdivo (marca comercial registrada)) y REGN-2810) y un anticuerpo humanizado monoclonal (neutralizante) anti-PD-1 humano (por ejemplo, pembrolizumab (KEYTRUDA (marca comercial registrada)), PDR-001, BGB-A317 y AMP-514 (MEDI0680)), un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab (RG7446 y MPDL3280A), Avelumab (PF-06834635 and MSB0010718C), Durvalumab (MEDI4736) y BMS-936559), un anticuerpo anti-PD-L2, proteína de fusión PD-L1, proteína de fusión PD-L2 (por ejemplo, AMP-224), un anticuerpo anti-Tim-3 (por ejemplo, MBG453), un anticuerpo anti-LAG-3 (por ejemplo, BMS-986016 y LAG525), un anticuerpo anti-KIR (por ejemplo, Lirilumab) y similares. Los anticuerpos que contienen regiones determinantes de complementariedad (CDR) de cadena pesada y cadena ligera o una región variable (VR) de los anticuerpos conocidos también son realizaciones del inhibidor del punto de control inmunitario. Por ejemplo, otra realización del anticuerpo anti-PD-1 es, por ejemplo, un anticuerpo que contiene las regiones determinantes de complementariedad (CDR) de cadena pesada y cadena ligera o una región variable (VR) de nivolumab.

30 Los ejemplos de anticuerpos que contienen regiones determinantes de complementariedad (CDR) de cadena pesada y cadena ligera o una región variable (VR) de nivolumab incluyen (1) anticuerpos anti-PD-1 que contienen (a) CDR1 de región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, (b) CDR2 de región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4, (c) CDR3 de región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5, (d) CDR1 de región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6, (e) CDR2 de región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7 y (f) CDR3 de región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8 o (2) anticuerpos anti-PD-1 que contiene la región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 y la región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 (preferentemente, un anticuerpo IgG4 monoclonal humano aislado de (1) o (2)).

40 El inhibidor del punto de control inmunitario usado para la combinación de la presente invención es preferentemente un anticuerpo anti-CTLA-4, un anticuerpo anti-PD-1, un anticuerpo anti-PD-L1, un anticuerpo anti-PD-L2, proteína de fusión PD-L1 o proteína de fusión PD-L2. Un anticuerpo anti-CTLA-4, un anticuerpo anti-PD-1, un anticuerpo anti-PD-L1, un anticuerpo anti-PD-L2, proteína de fusión PD-L1 y proteína de fusión PD-L2 son además preferidos. Se prefieren particularmente un anticuerpo anti-CTLA-4 y un anticuerpo anti-PD-1. El anticuerpo anti-PD-1 es preferentemente un anticuerpo que contiene las regiones determinantes de complementariedad (CDR) de cadena pesada y de cadena ligera o una región variable (VR) de nivolumab (incluyendo nivolumab), además preferentemente nivolumab.

50 En la presente invención, puede usarse cualquier tipo o dos o más tipos de estos inhibidores de puntos de control inmunitarios en combinación con el compuesto usado para la presente invención.

La dosis del inhibidor del punto de control inmunitario usado para la combinación de la presente invención varía con la edad, el peso corporal, el síntoma, el efecto terapéutico, la vía de administración, la duración del tratamiento y similares, pero se ajusta de manera que se obtengan los efectos deseados óptimos.

55 Cuando se usa un anticuerpo anti-PD-1, por ejemplo, una realización de la dosis es de 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal. Cuando se usa nivolumab, por ejemplo, una realización de la dosis es de 0,3 a 10 mg/kg de peso corporal, preferentemente 2 mg/kg, 3 mg/kg o 6 mg/kg de peso corporal.

60 Cuando se usa un anticuerpo anti-CTLA-4, por ejemplo, una realización de la dosis es de 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal, preferentemente de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal, más preferentemente 3 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal.

[Toxicidad]

65 La combinación de la presente invención tiene baja toxicidad y, por lo tanto, puede usarse de forma segura como un

fármaco.

[Aplicaciones de fármacos]

5 La combinación de la presente invención es útil para el tratamiento de cáncer.

Más específicamente, los ejemplos del cáncer incluyen leucemia (por ejemplo, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfoblástica aguda y leucemia linfocítica crónica), linfoma maligno (linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkiniano (por ejemplo, leucemia de células T en adultos, linfoma folicular y linfoma difuso de células B grandes)), mieloma múltiple, síndrome de mielodisplasia, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, adenocarcinoma de esófago, cáncer de estómago, cáncer duodenal, cáncer colorrectal, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de hígado (por ejemplo, carcinoma hepatocelular), cáncer de vesícula/conducto biliar, cáncer del tracto biliar, cáncer pancreático, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no microcíticas (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no microcíticas escamosas y cáncer de pulmón de células no microcíticas no escamosas) y cáncer de pulmón de células microcíticas), cáncer de mama, cáncer de ovarios (por ejemplo, cáncer de ovarios seroso), cáncer de cuello uterino, cáncer del cuerpo uterino, cáncer de endometrio, cáncer de vagina, cáncer vulvar, cáncer renal (por ejemplo, carcinoma de células renales), cáncer de la pelvis renal/uréter, cáncer de urotelio (por ejemplo, cáncer de vejiga y cáncer de las vías urinarias superiores), cáncer de pene, cáncer de próstata, tumor testicular (por ejemplo, tumor de células germinales), osteosarcoma/sarcoma del tejido blando, tumor óseo maligno, cáncer de piel (por ejemplo, melanoma maligno uveal, melanoma maligno y carcinoma de células de Merkel), timoma, mesotelioma, glioblastoma, cáncer de sangre, cáncer primario desconocido y similares.

Por ejemplo, se espera que la combinación de la presente invención exhiba su efecto antitumoral más especialmente en un paciente con cáncer en el que el efecto terapéutico de un inhibidor del punto de control inmunitario o un antagonista del receptor EP4 solo no es suficiente de estos ejemplos. También, cuando se usa la combinación de la presente invención, los fármacos pueden administrarse a dosis menores y se espera que se reduzcan los efectos secundarios.

En una realización, la combinación de la presente invención también puede aplicarse al tratamiento del cáncer metastásico o la inhibición de la metástasis.

En una realización, la combinación de la presente invención inhibe la recurrencia.

En la presente invención, el tratamiento significa provocar al menos uno de reducción en el tamaño del tumor, inhibición (retraso o detención) del crecimiento de un tumor, inhibición (retraso o detención) de la metástasis de un tumor, inhibición (prevención o retraso) de la recurrencia y alivio de uno o más síntomas relacionados con el cáncer.

En una realización, la combinación de la presente invención se usa para el tratamiento de linfoma de Hodgkin, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer colorrectal, carcinoma hepatocelular, cáncer del tracto biliar, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer urotelial, mesotelioma, melanoma maligno, glioblastoma o cáncer de sangre.

En una realización, la combinación de la presente invención se usa para el tratamiento de linfoma de Hodgkin, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer colorrectal, carcinoma hepatocelular, cáncer del tracto biliar, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de ovario, cáncer urotelial, mesotelioma, glioblastoma o cáncer de sangre.

En una realización, la combinación de la presente invención se usa para el tratamiento de cáncer de estómago, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer renal o melanoma maligno.

La administración combinada de la combinación de la presente invención incluye la administración simultánea de compuestos en una misma preparación o preparaciones separadas y la administración separada de compuestos (por ejemplo, administración secuencial).

En la presente invención, la combinación de la presente invención puede usarse en combinación con otro fármaco (por ejemplo, un tratamiento anticanceroso conocido) para (1) complementar y/o mejorar el efecto terapéutico, (2) mejorar la cinética/absorción y reducir la dosis, y/o (3) reducir un efecto secundario.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos y todas las abreviaturas usadas en esta memoria descriptiva tienen el significado que normalmente entiende un experto en la materia de la presente invención.

Ejemplo

Ejemplos sintéticos:

La presente invención se describe a continuación en detalle mediante ejemplos, pero la presente invención no está

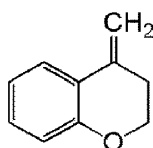
limitada por las siguientes descripciones.

Los disolventes entre paréntesis que se muestran en relación con la separación en cromatografía y con TLC representan los disolventes de elución o los disolventes de revelado usados. Las proporciones son relaciones de volumen.

Los disolventes entre paréntesis que se muestran en relación con la RMN representan los disolventes usados para la medición.

Los nombres de los compuestos usados en esta memoria descriptiva se basan en el programa informático ACD/Name (marca registrada) o Chemdraw Ultra (versión 12.0, Cambridge Soft), que generalmente generan nombres químicos de acuerdo con las reglas de la IUPAC o basados en la nomenclatura de la IUPAC.

Ejemplo de referencia 1: 4-Metilencromano

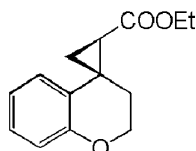


Una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio en tetrahidrofurano (en lo sucesivo en el presente documento, "THF") (1,3 mol/l, 931 ml) se añadió gota a gota en una solución de 1,500 ml de THF de bromuro de metiltrifenilfosfonio (435 g) en una corriente de nitrógeno en enfriamiento con hielo, y después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 h después de añadirse gota a gota a una solución de 180 ml de THF de 4-cromanona (150 g) a -5 °C. Después de añadir una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción en enfriamiento con hielo, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (75,9 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Fr 0,62 (hexano:acetato de etilo = 9:1);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,59-2,75, 4,18-4,31, 4,89, 5,51, 6,79-6,94, 7,12-7,20, 7,56.

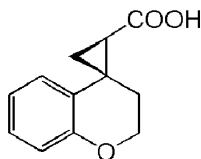
Ejemplo de referencia 2: (2'R,4S)-2,3-Dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropano]-2'-carboxilato de etilo



En corriente de nitrógeno, se añadieron un dímero de dicloro(p-cimeno)rutenio (II) (15,8 g) y (S,S)-2,6-bis(4-isopropil-2-oxazolin-2-il)piridina (15,6 g) a una solución de diclorometano (2,500 ml) del compuesto (75,9 g) producido en el Ejemplo de referencia 1. Se añadió gota a gota lentamente una solución de diclorometano (150 ml) de diazoacetato de etilo (que contenía 13 % de diclorometano, 134 g) a temperatura ambiente, y después, la mezcla se agitó durante 1 h. Después de añadir una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (91,2 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,26, 1,54-1,67, 2,07-2,22, 4,05-4,21, 4,27, 6,68, 6,78-6,89, 7,04-7,12.

Ejemplo de referencia 3: Ácido (2'R,4S)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropano]-2'-carboxílico



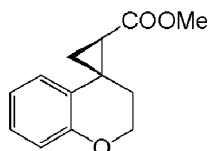
Se añadió una solución acuosa (160 ml) de monohidrato de hidróxido de litio (29,6 g) a una solución de metanol (400 ml) y 1,2-dimetoxietano (400 ml) del compuesto (91,2 g) producido en el Ejemplo de referencia 2, y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico a la mezcla de reacción, y después, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se

recristalizó con diclorometano para obtener el compuesto del título (55,2 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,59-1,67, 1,68-1,76, 2,15, 2,21-2,29, 4,12-4,23, 4,25-4,36, 6,70, 6,80-6,92, 7,06-7,16;

5 tiempo de retención de HPLC: 6,9 min (CHIRALPAK IC 4,6 mm × 250 mm hexano:acetato de etilo:ácido fórmico = 97:3:1).

Ejemplo de referencia 4: (2'R,4S)-2,3-Dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropano]-2'-carboxilato de metilo



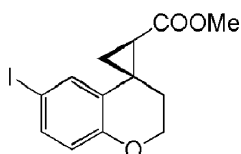
10 En corriente de nitrógeno, se añadió carbonato potásico (28,5 g) a una solución de N,N-dimetilformamida (en lo sucesivo en el presente documento, "DMF") (200 ml) del compuesto (40,0 g) producido en el Ejemplo de referencia 3. Después, la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente después de añadirse gota a gota yodometano (31,9 g). La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con una solución mezcla de hexano-

15 acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (40,1 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Fr 0,30 (hexano:acetato de etilo = 9:1);

20 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,57-1,69, 2,09-2,22, 3,71, 4,07-4,17, 4,27, 6,68, 6,78-6,90, 7,04-7,14.

Ejemplo de referencia 5: (2'R,4S)-6-Yodo-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropano]-2'-carboxilato de metilo



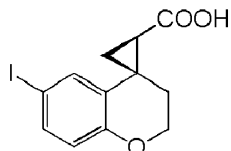
25 En corriente de nitrógeno, se añadieron 1,3-diiodo-5,5-dimetilhidantoina (35,6 g) y tres gotas de ácido sulfúrico concentrado a una solución de metanol (320 ml) del compuesto (40,1 g) producido en el Ejemplo de referencia 4, en enfriamiento con hielo. Después, la mezcla se agitó durante 1,5 h en la misma condición y durante 2,5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con una solución mezcla de hexano-acetato de etilo y después se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa acuosa se sometió a extracción con una solución mezcla

30 de hexano-acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (63,8 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Fr 0,33 (hexano:acetato de etilo = 9:1);

35 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,60, 2,06-2,19, 3,71, 4,09, 4,20-4,31, 6,59, 6,93, 7,36.

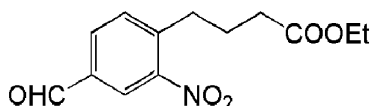
Ejemplo de referencia 6: Ácido (2'R,4S)-6-yodo-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropano]-2'-carboxílico



40 Se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (2 mol/l, 44 ml) a una solución de metanol (60 ml) y 1,2-dimetoxietano (60 ml) del compuesto (15,0 g) producido en el Ejemplo de referencia 5, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Después de añadir ácido clorhídrico a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (14,4 g) que tenía los

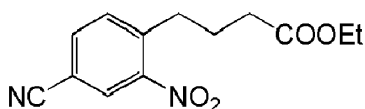
45 siguientes valores de propiedades físicas.
CCF: Fr 0,42 (diclorometano:metanol = 9:1);

50 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,57-1,74, 2,11, 2,16-2,25, 4,10-4,20, 4,23-4,33, 6,59, 6,94, 7,37.

Ejemplo de referencia 7: 4-(4-Formil-2-nitrofenil)butanoato de etilo

Se añadió yodo (26,0 g) a una solución de 700 ml de un polvo de cinc (99,2 g) en N,N-dimetilacetamida (en lo sucesivo en el presente documento, "DMA") en una corriente de nitrógeno, y la mezcla se agitó durante 10 min. Después de añadirse gota a gota 4-bromobutirato de etilo (200 g), la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h para preparar un reactivo de cinc. En corriente de nitrógeno, se añadieron 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (7,14 g) y acetato de paladio (1,96 g) a una solución de 500 ml de THF de 3-nitro-4-bromobenzaldehído (100 g), y después el reactivo de cinc preparado (500 ml) se añadió gota a gota en la mezcla enfriada con hielo. A continuación, se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua a la mezcla de reacción y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (91,2 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

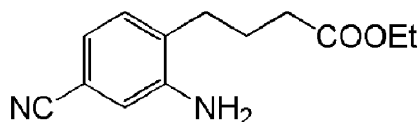
CCF: Fr 0,61 (hexano:acetato de etilo = 2:1);
 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,27, 1,97-2,09, 2,42, 3,01, 4,15, 7,57, 8,04, 8,38, 10,03.

Ejemplo de referencia 8: 4-(4-Ciano-2-nitrofenil)butanoato de etilo

Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (26,0 g) a una solución de 350 ml de DMF del compuesto (92,0 g) producido en el Ejemplo de referencia 7, y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h después de añadir cloruro de acetilo (30 ml). A la mezcla de reacción se le añadió agua, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo.

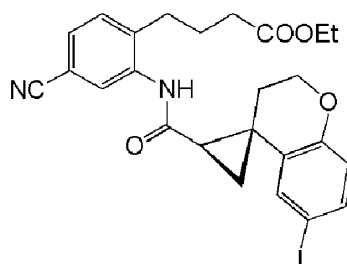
La capa orgánica resultante se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (81,0 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Fr 0,65 (hexano:acetato de etilo = 2:1);
 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,27, 1,92-2,10, 2,37-2,45, 2,91-3,06, 4,15, 7,55, 7,81, 8,21.

Ejemplo de referencia 9: 4-(2-Amino-4-cianofenil)butanoato de etilo

Se añadió paladio carbono (50 % húmedo, 8,0 g) a una solución etanólica de 80 ml del compuesto (17,0 g) producido en el Ejemplo de referencia 8, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 9 h en una atmósfera de hidrógeno. Después de filtrar la mezcla de reacción con Celite (nombre comercial), el filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (12,0 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Fr 0,56 (hexano:acetato de etilo = 2:1);
 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,28, 1,79-1,95, 2,38-2,45, 2,50-2,60, 4,09-4,30, 6,89, 6,93-6,98, 7,04-7,10.

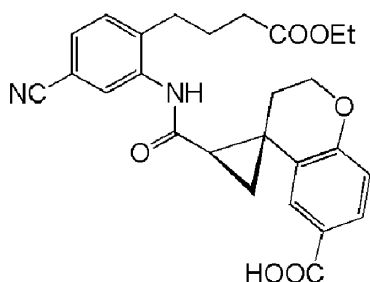
Ejemplo de referencia 10: 4-[4-Ciano-2-(((2'R,4S)-6-yodo-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il)carbonil)amino)fenil]butanoato de etilo

Se añadieron 4-metilmorfolina (24,0 ml), 4-dimetilaminopiridina (5,33 g) y un trímero cíclico de anhídrido de ácido propilfosfónico (en lo sucesivo en el presente documento, "T3P"; 1,7 mol/l, 46,5 ml) a una solución de DMA de 90 ml del compuesto. (14,4 g) producidos en el Ejemplo de referencia 6 y el compuesto (10,0 g) producido en el Ejemplo de referencia 9, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo, agua y una solución acuosa de ácido clorhídrico a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se lavó con una solución mezcla de hexano-acetato de etilo para obtener el compuesto del título (19,3 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Fr 0,42 (hexano:acetato de etilo = 2:1);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,20, 1,61, 1,66-1,79, 1,83, 2,18-2,28, 2,39-2,49, 2,60, 3,66, 3,90, 4,00-4,12, 4,26, 6,58, 7,05, 7,15-7,22, 7,26-7,31, 7,33, 8,72, 9,39.

Ejemplo de referencia 11: Ácido (2'R,4S)-2'-{[5-ciano-2-(4-etoxi-4-oxobutil)fenil]carbamoil}-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropano]-6-carboxílico

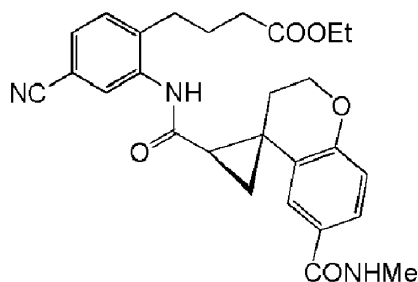


Se añadieron acetato sódico (3,35 g) y un complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (555 mg) a una solución de 60 ml de DMF del compuesto (7,40 g) producido en el Ejemplo de referencia 10 y la mezcla se agitó a 80 °C durante 6 h en una atmósfera de monóxido de carbono. Se añadió una solución acuosa de carbonato potásico a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante algún tiempo. A continuación, después de añadir *tert*-butil metil éter y agua, la mezcla se filtró con Celite (nombre comercial). Se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico al filtrado, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (dispositivo de autopurificación de Yamazen) para obtener el compuesto del título (6,14 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Fr 0,48 (diclorometano:acetato de etilo:metanol = 8:4:1);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,08, 1,65-1,80, 1,83-1,92, 2,25-2,36, 2,37-2,49, 2,55-2,66, 2,71, 3,55, 3,79, 4,12-4,23, 4,37, 6,88, 7,15 - 7,22, 7,27-7,32, 7,61, 7,83, 8,73, 9,40.

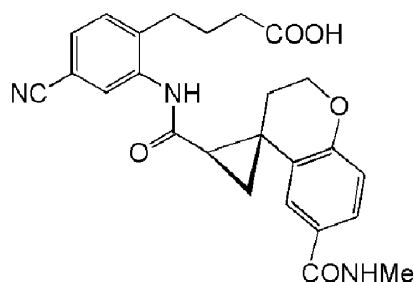
Ejemplo de referencia 12: 4-[4-Ciano-2-(((2'R,4S)-6-(metilcarbamoil)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropano]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoato de etilo



El compuesto del título (53,0 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas se obtuvo realizando los mismos procedimientos que los del Ejemplo de referencia 10, excepto que el compuesto (60,0 mg) producido en el Ejemplo de referencia 11 se usó en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 6 y que se usó clorhidrato de metilamina (87,5 mg) en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 9.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,07, 1,64-1,79, 1,81-1,89, 2,20-2,35, 2,40, 2,60, 2,69, 2,98, 3,44-3,59, 3,68-3,83, 4,07-4,19, 4,27-4,38, 6,05, 6,82, 7,15-7,22, 7,27-7,32, 7,35-7,44, 8,72, 9,37.

Ejemplo 1: ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(metilcarbamoil)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropano]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico



El compuesto del título (45 mg) que tiene los valores de las propiedades físicas a continuación se obtuvo realizando los mismos procedimientos que los del Ejemplo de referencia 6 usando el compuesto (53 mg) producido en el Ejemplo

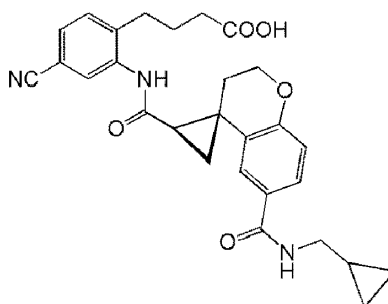
5 CCF: Fr 0,45 (diclorometano:metanol = 9:1);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,21-1,30, 1,55, 1,65-1,82, 2,06-2,26, 2,38-2,67, 2,67-2,76, 3,02, 3,57, 4,33, 4,49-4,58, 6,25, 6,81, 7,19, 7,23-7,30, 7,94, 8,87, 9,93.

10 Ejemplo 2

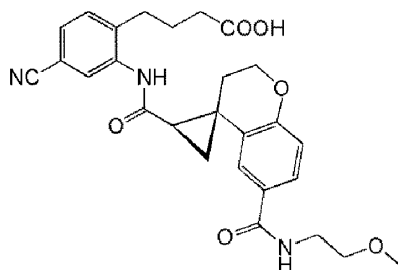
Los compuestos del título que tienen los siguientes valores de propiedades físicas se obtuvieron realizando los mismos procedimientos que los del Ejemplo de referencia 12 → Ejemplo 1, excepto que el clorhidrato de metilamina se reemplazó con un compuesto de amina correspondiente.

15 Ejemplo 2-1: ácido 4-{4-ciano-2-[(2'R,4S)-6-[(ciclopropilmetil)carbamoil]-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil]amino]fenil}butanoico



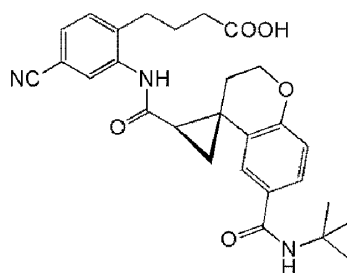
20 CCF: Fr 0,45 (diclorometano:metanol = 9:1);
 RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,23-0,31, 0,52-0,63, 0,96-1,14, 1,22-1,30, 1,55, 1,66-1,81, 2,06-2,24, 2,38-2,66, 2,66-2,76, 3,31, 3,57, 4,34, 4,49-4,59, 6,31, 6,83, 7,19, 7,24-7,29, 7,32, 7,95, 8,87, 9,93.

25 Ejemplo 2-2: ácido 4-{4-ciano-2-[(2'R,4S)-6-[(2-metoxietil)carbamoil]-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan-1-2'-il]carbonil]amino]fenil}butanoico



30 CCF: Fr 0,51 (diclorometano:metanol = 9:1);
 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,26, 1,55, 1,67-1,84, 2,06-2,27, 2,39-2,67, 2,67-2,78, 3,39, 3,51-3,78, 4,33, 4,49-4,59, 6,62, 6,82, 7,19, 7,24-7,29, 7,32, 7,92, 8,86, 9,88.

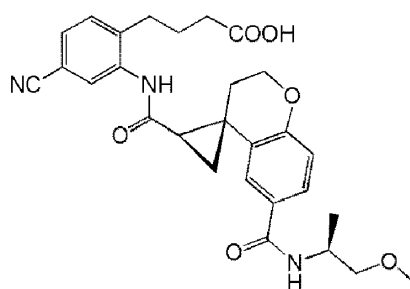
35 Ejemplo 2-3: ácido 4-{4-ciano-2-[(2'R,4S)-6-[(2-metil-2-propanil)carbamoil]-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan-1-2'-il]carbonil]amino]fenil}butanoico



CCF: Fr 0,63 (cloroformo:metanol = 19:1);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,37, 1,57, 1,64-1,85, 2,04-2,25, 2,42-2,48, 2,60-2,71, 4,01-4,15, 4,24-4,38, 6,80, 7,34-7,45, 7,52-7,66, 7,88, 9,89, 12,11.

Ejemplo 2-4: ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-((2S)-1-metoxi-2-propanil)carbamoil)-2,3-dihidroespirocromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il)carbonil)amino)fenil]butanoico



CCF: Fr 0,62 (acetato de etilo:metanol = 19:1);

RMN ¹H (CD₃OD): δ 1,22, 1,65-1,89, 2,12-2,26, 2,33, 2,62-2,77, 3,30-3,32, 3,37, 3,41, 3,47, 4,21-4,39, 6,82, 7,37-7,51, 7,58, 8,05.

Ejemplo 2-5: ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil]-2,3-dihidroespirocromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il)carbonil)amino)fenil]butanoico

CCF: Fr 0,51 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,61, 1,66-1,87, 2,08-2,25, 2,50, 2,59-2,73, 3,81, 4,06-4,19, 4,28-4,42, 6,90, 7,41, 7,49-7,61, 7,73, 7,88, 7,99, 9,91, 10,19, 12,10.

Ejemplo 2-6 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-[(3-metoxi-1-azetidil)carbamoil]-2,3-dihidroespirocromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il)carbonil)amino)fenil]butanoico

CCF: Fr 0,54 (acetato de etilo:metanol = 19:1);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,56, 1,67-1,80, 2,04-2,26, 2,45, 2,58-2,72, 3,21, 3,74-3,91, 4,06-4,27, 4,30, 4,37-4,51, 6,83, 7,15, 7,34-7,44, 7,57, 7,88, 9,89, 12,11.

Ejemplo 2-7: ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-[(1,3-oxazol-2-ilmetil)carbamoil]-2,3-dihidroespirocromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il)carbonil)amino)fenil]butanoico

CCF: Fr 0,64 (cloroformo:metanol = 9:1);

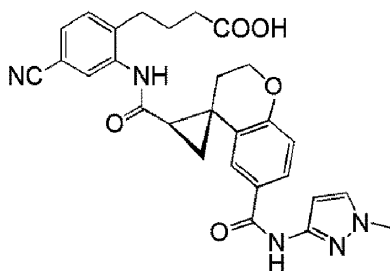
RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,53-1,63, 1,65-1,83, 2,07-2,25, 2,48, 2,58-2,70, 4,03-4,16, 4,27-4,40, 4,47-4,64, 6,87, 7,15, 7,40, 7,48, 7,56, 7,67, 7,87, 8,04, 9,02, 9,90, 12,10.

Ejemplo 2-8: ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(1,3-oxazol-2-ilcarbamoil)-2,3-dihidroespirocromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il)carbonil)amino)fenil]butanoico

CCF: Fr 0,40 (cloroformo:metanol = 9:1);

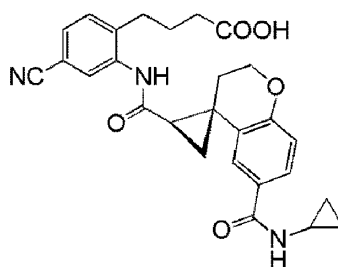
RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,61, 1,66-1,80, 1,86, 2,11-2,25, 2,52, 2,61-2,72, 4,14, 4,38, 6,93, 7,19, 7,42, 7,54-7,65, 7,76, 7,88, 7,96, 9,92, 11,38, 12,10.

Ejemplo 2-9: ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)carbamoil]-2,3-dihidroespirocromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il)carbonil)amino)fenil]butanoico



5 CCF: Fr 0,62 (cloroformo:metanol = 9:1);
 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,59, 1,67-1,81, 1,92, 2,10-2,25, 2,54, 2,60-2,72, 3,77, 4,12, 4,35, 6,59, 6,89, 7,42, 7,55-7,62, 7,68, 7,77, 7,88, 9,92, 10,75, 12,10.

Ejemplo 2-10: ácido 4-[4-ciano-2-((2'R,4S)-6-(ciclopropilcarbamoil)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico



10 CCF: Fr 0,65 (acetato de etilo:metanol = 19:1);
 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 0,49-0,59, 0,65-0,75, 1,58, 1,66-1,82, 2,06-2,26, 2,47, 2,61-2,71, 2,81, 4,09, 4,34, 6,83, 7,36-7,45, 7,54-7,65, 7,88, 8,30, 9,89, 12,09.

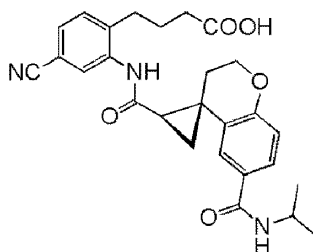
15 Ejemplo 2-11: ácido 4-[2-((2'R,4S)-6-(butilcarbamoil)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)-4-cianofenil]butanoico

20 CCF: Fr 0,79 (acetato de etilo:metanol = 19:1);
 RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,93-1,00, 1,21-1,83, 2,06-2,25, 2,37-2,77, 3,41-3,50, 3,51-3,63, 4,33, 4,54, 6,18, 6,81, 7,15-7,31, 7,94, 8,87, 9,93.

25 Ejemplo 2-12: ácido 4-[4-ciano-2-((2'R,4S)-6-(ciclohexilcarbamoil)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico

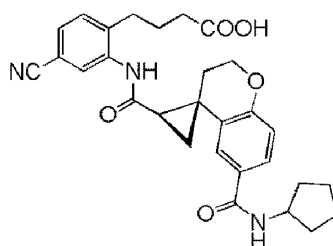
CCF: Fr 0,86 (acetato de etilo:metanol = 19:1);
 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,10-1,87, 1,94-2,26, 2,38-2,79, 3,50-3,64, 3,85-4,04, 4,33, 4,54, 6,04, 6,81, 7,14-7,31, 7,93, 8,87, 9,93.

30 Ejemplo 2-13: ácido 4-[4-ciano-2-((2'R,4S)-6-(isopropilcarbamoil)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico



35 CCF: Fr 0,74 (acetato de etilo:metanol =19:1);
 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,27, 1,34-1,92, 2,01-2,30, 2,38-2,80, 3,50-3,61, 4,18-4,43, 4,54, 6,00, 6,81, 7,15-7,31, 7,94, 8,87, 9,93.

40 Ejemplo 2-14: ácido 4-[4-ciano-2-((2'R,4S)-6-(ciclopentilcarbamoil)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico

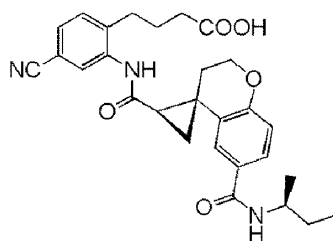


5 CCF: Fr 0,83 (acetato de etilo:metanol = 19:1);
 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,20-1,86, 2,00-2,26, 2,38-2,79, 3,50-3,64, 4,25-4,45, 4,46-4,61, 6,13, 6,81, 7,13-7,31, 7,94, 8,87, 9,93.

Ejemplo 2-15: ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(isobutylcarbamoyl)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico

10 CCF: Fr 0,83 (acetato de etilo:metanol = 19:1);
 RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,84-1,03, 1,21-2,01, 2,06-2,26, 2,37-2,79, 3,20-3,38, 3,51-3,62, 4,34, 4,49-4,59, 6,18-6,32, 6,82, 7,14-7,32, 7,94, 8,87, 9,93.

15 Ejemplo 2-16: ácido 4-[2-(((2'R,4S)-6-[(2S)-2-butanilcarbamoyl]-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)-4-cianofenil]butanoico



20 CCF: Fr 0,84 (acetato de etilo:metanol = 20:1);
 RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,95, 1,18-1,91, 2,05-2,25, 2,39-2,78, 3,50-3,64, 4,03-4,20, 4,33, 4,48-4,60, 5,97, 6,81, 7,13-7,32, 7,94, 8,87, 9,93.

Ejemplo 2-17: ácido 4-[2-(((2'R,4S)-6-[(2R)-2-butanilcarbamoyl]-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)-4-cianofenil]butanoico

25 CCF: Fr 0,84 (acetato de etilo:metanol = 20:1);
 RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,98, 1,18-1,32, 1,49-1,86, 2,05-2,25, 2,39-2,81, 3,57, 4,11, 4,33, 4,54, 5,95, 6,81, 7,13-7,33, 7,93, 8,81, 8,86, 9,93.

30 Ejemplo 2-18: ácido 4-[2-(((2'R,4S)-6-(bencilcarbamoyl)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)-4-cianofenil]butanoico

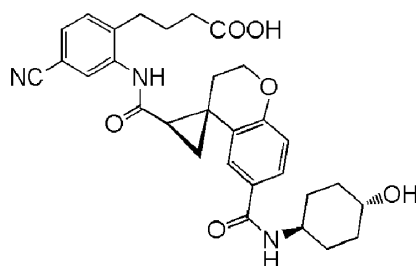
35 CCF: Fr 0,84 (acetato de etilo:metanol = 20:1);
 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,20-1,86, 2,06-2,26, 2,40-2,79, 3,58, 4,34, 4,48-4,72, 6,47, 6,80, 7,15-7,42, 7,99, 8,87, 9,92.

Ejemplo 2-19: ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-[(3R)-tetrahidro-3-furanilcarbamoyl]-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico

40 CCF: Fr 0,56 (acetato de etilo:metanol = 19:1);
 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,59, 1,67-1,83, 1,90, 2,07-2,26, 2,46, 2,61-2,71, 3,58, 3,72, 3,82-3,92, 4,10, 4,33, 4,48, 6,85, 7,38-7,48, 7,58, 7,67, 7,88, 8,39, 9,91, 12,11.

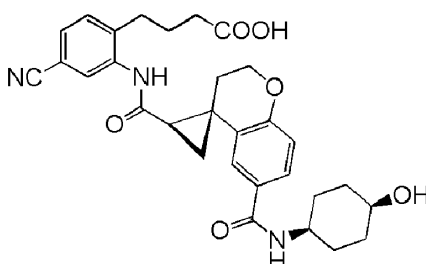
Ejemplo 2-20: ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-[(trans-4-hidroxiciclohexil)carbamoyl]-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico

45



5 CCF: Fr 0,57 (acetato de etilo:metanol = 9:1);
 RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,77-1,85, 1,95-2,26, 2,38-2,77, 3,48-3,77, 3,83-4,04, 4,33, 4,54, 5,97, 6,81, 7,15-7,35, 7,92, 8,87, 9,92.

Ejemplo 2-21: ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-[(cis-4-hidroxiciclohexil)carbamoil]-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino]fenil]butanoico

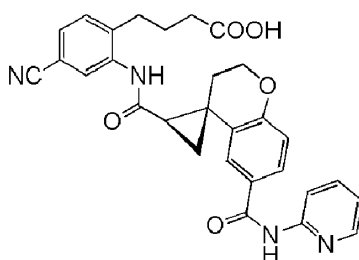


10 CCF: Fr 0,64 (acetato de etilo:metanol = 9:1);
 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,20-1,31, 1,51-1,86, 2,05-2,24, 2,38-2,79, 3,51-3,62, 3,94-4,09, 4,33, 4,54, 6,16, 6,82, 7,13-7,31, 7,92, 8,87, 9,92.

15 Ejemplo 2-22: ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-[(2-(dimetilamino)etil]carbamoil]-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico

20 CCF: Fr 0,17 (acetato de etilo:metanol = 9:1, Placa TLC Chromatorex diol (Fuji Silysia Chemical Ltd.));
 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,19-1,34, 1,59, 1,66-1,84, 2,09-3,16, 3,38, 3,62-3,81, 4,33, 4,52, 6,85, 7,15-7,31, 7,52-7,64, 7,87, 8,80, 9,55.

Ejemplo 2-23: ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(2-piridinilcarbamoil)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico



25 CCF: Fr 0,83 (acetato de etilo:metanol = 19:1);
 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,58, 1,73, 1,88-1,99, 2,10-2,24, 2,60-2,70, 4,06-4,18, 4,30-4,40, 6,90, 7,14, 7,41, 7,57, 7,72, 7,77-7,90, 8,18, 8,38, 9,91, 10,78, 12,09.

30 Ejemplo 2-24: ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-[(2-piridinilmetil]carbamoil]-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico

35 CCF: Fr 0,62 (acetato de etilo:metanol = 9:1);
 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,58, 1,63-1,84, 2,01-2,24, 2,59-2,69, 4,04-4,16, 4,27-4,39, 4,55, 6,87, 7,22-7,33, 7,40, 7,55, 7,66-7,80, 7,87, 8,45-8,55, 9,01, 9,90, 12,09.

Ejemplo 2-25: ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-[(2R)-1-metoxi-2-propanil]carbamoil]-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico

40 CCF: Fr 0,76 (acetato de etilo:metanol = 19:1);
 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,12, 1,59, 1,67-1,83, 2,08-2,25, 2,47, 2,61-2,70, 3,23-3,31, 3,40, 4,09, 4,20, 4,33, 6,85, 7,39-

7,46, 7,58, 7,65, 7,89, 8,09, 9,90, 12,11.

Ejemplo 2-26: ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-[(3-oxetanilmetil)carbamoil]-2,3-dihidroespirocromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il)carbonil)amino]fenil]butanoico

5 CCF: Fr 0,56 (cloroformo:metanol = 9:1);
RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,59, 1,66-1,80, 2,09-2,25, 2,46, 2,61-2,71, 3,15, 3,52, 4,10, 4,28-4,39, 4,63, 6,85, 7,37-7,47, 7,57-7,64, 7,89, 8,50, 9,92, 12,10.

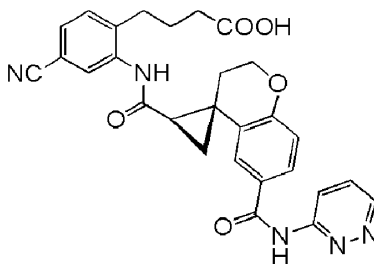
10 Ejemplo 2-27: ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-[(3S)-tetrahidro-3-furanilcarbamoil]-2,3-dihidroespirocromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il)carbonil)amino]fenil]butanoico

15 CCF: Fr 0,50 (acetato de etilo:metanol = 19:1);
RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,51-1,63, 1,64-1,97, 2,04-2,28, 2,41-2,47, 2,60-2,70, 3,58, 3,64-3,77, 3,80-3,92, 4,02-4,16, 4,26-4,38, 4,38-4,53, 6,84, 7,36-7,48, 7,58, 7,67, 7,87, 8,37, 9,91, 12,10.

Ejemplo 2-28: ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-[(ciclobutilmetil)carbamoil]-2,3-dihidroespirocromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il)carbonil)amino]fenil]butanoico

20 CCF: Fr 0,63 (diclorometano:metanol = 9:1);
RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,52-1,62, 1,62-1,88, 1,88-2,06, 2,06-2,24, 2,60-2,70, 3,23-3,30, 4,01-4,14, 4,26-4,37, 6,83, 7,36-7,45, 7,59, 7,88, 8,31, 9,91, 12,10.

25 Ejemplo 2-29: ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-[(3-piridazinilcarbamoil]-2,3-dihidroespirocromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il)carbonil)amino]fenil]butanoico



30 CCF: Fr 0,65 (diclorometano:metanol = 9:1);
RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,59, 1,72, 1,87-1,99, 2,05-2,24, 2,54-2,70, 4,05-4,23, 4,30-4,44, 6,93, 7,41, 7,57, 7,72, 7,76-7,93, 8,38, 9,00, 9,99, 11,45, 12,11.

Ejemplo 2-30: ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-[(1-metil-4-piperidinil)carbamoil]-2,3-dihidroespirocromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il)carbonil)amino]fenil]butanoico

35 CCF: Fr 0,21 (diclorometano:metanol:amoniaco acuoso al 28 % = 4:1:0,1);
RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,49-1,83, 1,90-2,06, 2,06-2,24, 2,65, 2,81, 3,73, 4,02-4,15, 4,26-4,37, 6,83, 7,37-7,46, 7,56, 7,63, 7,90, 8,14, 10,01.

40 Ejemplo 2-31: ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-[(1H-pirazol-4-ilcarbamoil]-2,3-dihidroespirocromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il)carbonil)amino]fenil]butanoico

CCF: Fr 0,45 (diclorometano:metanol = 9:1);
RMN ¹H (CD₃OD): δ 1,65-1,90, 2,24, 2,35, 2,60-2,80, 4,20-4,42, 6,89, 7,39-7,50, 7,59, 7,70, 7,89, 8,03.

45 Ejemplo 2-32: ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-[(2,2-difluoroetil)carbamoil]-2,3-dihidroespirocromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il)carbonil)amino]fenil]butanoico

50 CCF: Fr 0,76 (acetato de etilo:metanol = 19:1);
RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,53-1,81, 2,06-2,25, 2,41-2,47, 2,58-2,71, 3,55-3,78, 4,04-4,17, 4,25-4,40, 5,84-6,36, 6,87, 7,41, 7,48, 7,55, 7,67, 7,87, 8,73, 9,91, 12,10.

Ejemplo 2-33: ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-[(3S)-1-metil-3-pirrolidinil]carbamoil]-2,3-dihidroespirocromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il)carbonil)amino]fenil]butanoico

55 CCF: Fr 0,33 (diclorometano:metanol = 9:1);
RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,50-1,59, 1,62-1,84, 2,06-2,23, 2,37, 2,64, 2,74-2,84, 4,14, 4,24-4,36, 4,45, 6,83, 7,35-7,48, 7,55, 7,63, 7,98, 8,45, 10,09.

Ejemplo 2-34: ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(1,3-tiazol-2-ilcarbamoil)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico

5 CCF: Fr 0,68 (diclorometano:metanol = 9:1);
 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,56-1,64, 1,65-1,81, 1,86-1,96, 2,10-2,24, 2,60-2,70, 4,07-4,19, 4,32-4,43, 6,94, 7,26, 7,41, 7,53-7,60, 7,79, 7,82-7,90, 9,92, 12,11, 12,53.

Ejemplo 2-35: ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(3-piridinilcarbamoil)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico

10 CCF: Fr 0,53 (diclorometano:metanol = 9:1);
 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,58-1,65, 1,72, 1,83, 2,08-2,24, 2,61-2,70, 4,30-4,43, 6,94, 7,35-7,45, 7,57, 7,79, 7,88, 8,11-8,18, 8,30, 8,90, 9,93, 10,24, 12,09.

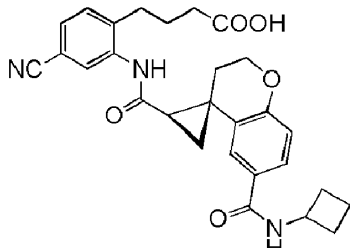
Ejemplo 2-36: ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(2-pirimidinilcarbamoil)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico

15 CCF: Fr 0,56 (diclorometano:metanol = 9:1);
 20 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,53-1,63, 1,63-1,80, 1,84-1,95, 2,07-2,24, 2,60-2,70, 4,06-4,19, 4,29-4,43, 6,90, 7,24, 7,41, 7,57, 7,64, 7,75, 7,86, 8,72, 9,91, 10,94, 12,08.

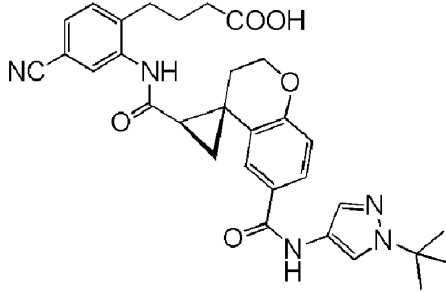
Ejemplo 2-37: ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(1,2-oxazol-3-ilcarbamoil)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico

25 CCF: Fr 0,65 (diclorometano:metanol = 9:1);
 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,36-1,50, 1,62, 1,86-2,15, 2,53-2,68, 2,68-2,89, 4,19-4,37, 6,85, 6,91, 7,31-7,41, 7,41-7,49, 7,62, 7,79, 8,36, 8,75, 11,61, 12,62.

Ejemplo 2-38: ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(ciclobutilcarbamoil)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico

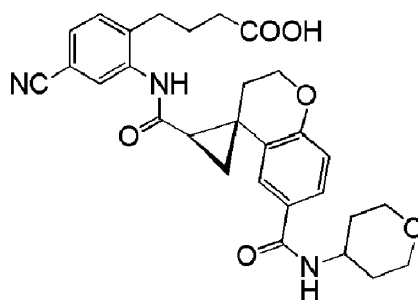
30 
 CCF: Fr 0,72 (acetato de etilo);
 35 RMN ¹H (CD₃OD): δ 1,62-1,90, 2,02-2,44, 2,59-2,80, 4,19-4,30, 4,33, 4,49, 6,82, 7,37-7,51, 7,58, 8,04.

Ejemplo 2-39: ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-[[1-(2-metil-2-propanil)-1H-pirazol-4-il]carbamoil]-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico

40 
 CCF: Fr 0,64 (acetato de etilo);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 1,59, 1,67-1,92, 2,16-2,29, 2,30-2,41, 2,62-2,78, 4,21-4,32, 4,33-4,46, 6,88, 7,37-7,51, 7,58, 7,65-7,74, 8,03, 8,11.

Ejemplo 2-40: ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamoil)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico

45



CCF: Fr 0,62 (acetato de etilo:metanol = 9:1);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,44-1,86, 2,02-2,24, 2,59-2,70, 3,35-3,44, 3,80-4,15, 4,25-4,37, 6,84, 7,37-7,46, 7,57, 7,64, 7,87, 8,13, 9,90, 12,09.

5 Ejemplo 2-41: ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(1,2-oxazol-5-ilcarbamoil)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico

CCF: Fr 0,71 (acetato de etilo:metanol = 9:1);

10 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,56-1,66, 1,73, 1,87, 2,06-2,25, 2,60-2,70, 4,06-4,19, 4,31-4,44, 6,39, 6,94, 7,41, 7,57, 7,67, 7,81, 7,87, 8,50, 9,92, 11,90, 12,09.

15 Ejemplo 2-42: ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(4-piridinilcarbamoil)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico

CCF: Fr 0,53 (diclorometano:metanol = 4:1);

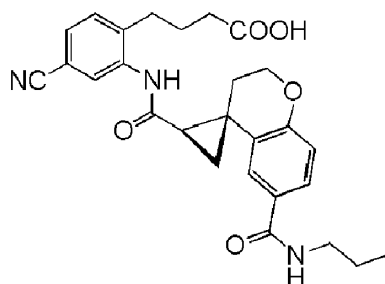
RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,57-1,66, 1,73, 1,83, 2,09-2,24, 2,60-2,70, 4,08-4,21, 4,31-4,42, 6,95, 7,41, 7,52-7,61, 7,74-7,91, 8,42-8,52, 9,91, 10,38, 12,09.

20 Ejemplo 2-43: ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)carbamoil]-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico

CCF: Fr 0,58 (cloroformo:metanol = 9:1);

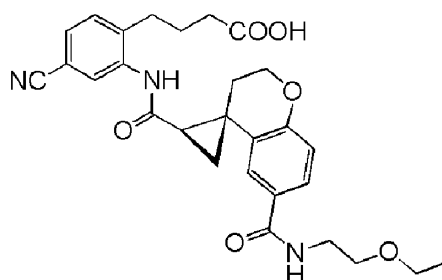
25 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,55-1,65, 1,66-1,90, 2,06-2,29, 2,50, 2,60-2,74, 3,66, 4,06-4,22, 4,30-4,46, 6,17, 6,93, 7,35-7,45, 7,52-7,61, 7,77, 7,88, 9,91, 10,15, 12,10.

Ejemplo 2-44: ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(propilcarbamoil)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico



30 CCF: Fr 0,75 (acetato de etilo);
RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 0,88, 1,45-1,63, 1,68-1,82, 2,07-2,25, 2,45, 2,61-2,72, 3,15-3,26, 4,10, 4,32, 6,85, 7,39-7,46, 7,57-7,63, 7,88, 8,32, 9,90, 12,11.

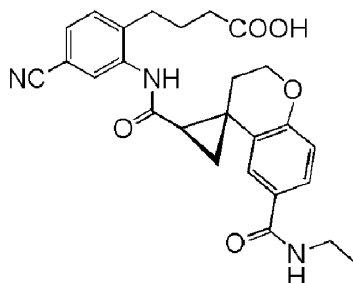
35 Ejemplo 2-45: ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-[(2-etoxietil)carbamoil]-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico



CCF: Fr 0,51 (acetato de etilo);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,11, 1,59, 1,67-1,83, 2,07-2,26, 2,47, 2,61-2,71, 3,35-3,52, 4,10, 4,33, 6,85, 7,38-7,48, 7,57-7,64, 7,88, 8,42, 9,90, 12,09.

- 5 Ejemplo 2-46: ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(etilcarbamoil)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico



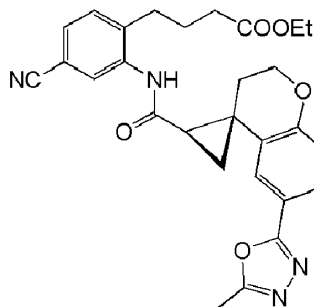
CCF: Fr 0,59 (acetato de etilo);

- 10 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,10, 1,58, 1,65-1,80, 2,07-2,24, 2,45, 2,58-2,69, 3,19-3,33, 4,09, 4,32, 6,84, 7,37-7,45, 7,57, 7,62, 7,88, 8,33, 9,89, 12,09.

Ejemplo 2-47: ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-[(1-metoxi-2-metil-2-propanil)carbamoil]-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico

- 15 CCF: Fr 0,72 (hexano:acetato de etilo = 1:3);
RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,33, 1,57, 1,67-1,86, 2,08-2,25, 2,47, 2,62-2,71, 3,27, 3,53, 4,09, 4,32, 6,82, 7,35-7,45, 7,48, 7,57-7,62, 7,88, 9,89, 12,10.

- 20 Ejemplo de referencia 13: 4-[4-Ciano-2-(((2'R,4S)-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoato de etilo

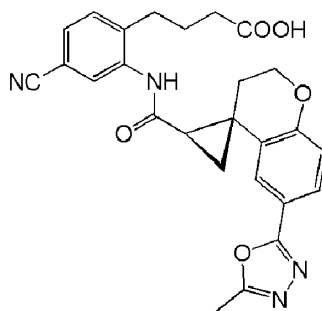


- 25 Se añadieron trietilamina (60 µl) y T3P (una solución 1,7 mol/l de acetato de etilo, 95 µl) a temperatura ambiente a una solución de 0,5 ml de diclorometano del compuesto (50 mg) producido en el Ejemplo de referencia 11 y acetilhidrazina (16 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y después se concentró a presión reducida. El reactivo de Burgess (N-(trietilamoniosulfonil)carbamato de metilo, 117 mg) se añadió a temperatura ambiente a una solución 5 ml de THF del compuesto obtenido purificando el residuo resultante por cromatografía en columna sobre gel de sílice (dispositivo de autopurificación de Yamazen). La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h usando un reactor de microondas (Biotage, Ltd.). Se vertió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico en la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (dispositivo de autopurificación de Yamazen) para obtener el compuesto del título (22 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Fr 0,53 (hexano:acetato de etilo = 1:3);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,94, 1,65-1,83, 1,89, 2,26-2,34, 2,35-2,44, 2,56-2,63, 2,66-2,76, 3,12-3,28, 3,36-3,55, 3,58-3,74, 4,07-4,23, 4,30-4,41, 6,92, 7,18, 7,28, 7,54, 7,70, 8,72, 9,39.

- 40 Ejemplo 3 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico



5 El compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas se obtuvo realizando los mismos procedimientos que los del Ejemplo 1 usando el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 13, en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 12.

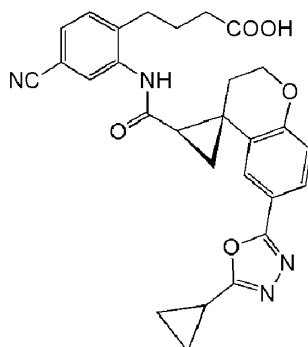
CCF: Fr 0,93 (diclorometano:metanol = 9:1);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,27, 1,54, 1,70-1,91, 2,17, 2,32, 2,45-2,90, 3,64, 4,35-4,48, 4,56-4,66, 6,92, 7,20, 7,28, 7,58, 8,15, 8,92, 9,91, 12,68.

10 Ejemplo 4 (Referencia)

Los compuestos del título que tienen los siguientes valores de propiedades físicas se obtuvieron realizando los mismos procedimientos que los del Ejemplo de referencia 13 → Ejemplo 1, excepto que la acetilhidrazina se reemplazó con un compuesto de hidrazina correspondiente.

15 Ejemplo 4-1 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil]amino)fenil]butanoico



20 CCF: Fr 0,64 (acetato de etilo:metanol = 19:1);
RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,14-1,32, 1,78, 2,07-2,41, 2,43-2,91, 3,63, 4,33-4,49, 4,61, 6,86-6,96, 7,16-7,32, 7,54, 8,13, 8,92, 9,91.

25 Ejemplo 4-2 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-[5-(2-metil-2-propanil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil]amino)fenil]butanoico

CCF: Fr 0,83 (acetato de etilo:metanol = 19:1);

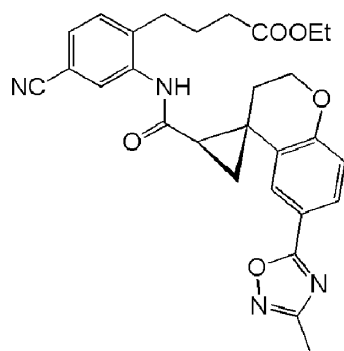
RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,19-1,32, 1,44-1,52, 1,64-1,87, 2,10-2,40, 2,44-2,90, 3,64, 4,35-4,49, 4,56-4,67, 6,93, 7,16-7,35, 7,60, 8,15, 8,92, 9,92.

30 Ejemplo 4-3 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil]amino)fenil]butanoico

CCF: Fr 0,53 (diclorometano:metanol = 9:1);

35 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,32, 1,60, 1,66-1,82, 2,10-2,24, 2,60-2,70, 2,92, 4,09-4,21, 4,31-4,42, 6,99, 7,41, 7,46, 7,57, 7,71, 7,88, 9,91, 12,08.

40 Ejemplo de referencia 14: 4-[4-Ciano-2-(((2'R,4S)-6-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil]amino)fenil]butanoato de etilo

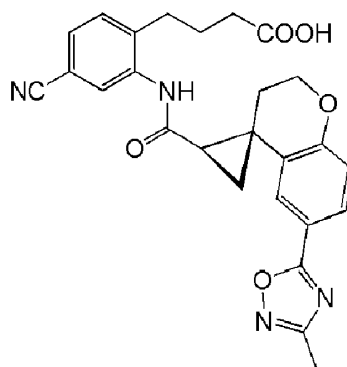


Se añadieron trietilamina (0,144 ml) y T3P (una solución 1,7 mol/l de acetato de etilo, 0,380 ml) a temperatura ambiente a una solución de 0,5 ml de acetato de etilo del compuesto (80 mg) producido en el Ejemplo de referencia 11 y acetamidaoxima (32 mg). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 días y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (dispositivo de autopurificación de Yamazen) para obtener el compuesto del título (49 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Fr 0,55 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,92, 1,64-1,83, 1,86-1,95, 2,22-2,35, 2,36-2,44, 2,45, 2,54-2,65, 2,72, 3,39-3,54, 3,59-3,73, 4,10-4,23, 4,32-4,44, 6,94, 7,20, 7,28, 7,59, 7,84, 8,74, 9,39.

Ejemplo 5 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,3-dihidroespirocromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il)carbonil)amino)fenil]butanoico

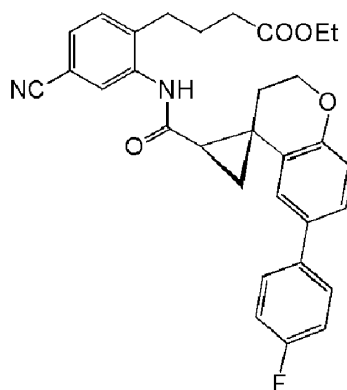


El compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas se obtuvo realizando los mismos procedimientos que los del Ejemplo 1 usando el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 14, en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 12.

CCF: Fr 0,74 (acetato de etilo:metanol = 20:1);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,55-1,64, 1,67-1,83, 2,11-2,29, 2,39, 2,51-2,60, 2,61-2,73, 4,11-4,25, 4,31-4,44, 7,02, 7,41, 7,52-7,62, 7,83, 7,88, 9,90, 12,10.

Ejemplo de referencia 15: 4-[4-Ciano-2-(((2'R,4S)-6-(4-fluorofenil)-2,3-dihidroespirocromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il)carbonil)amino)fenil]butanoato de etilo

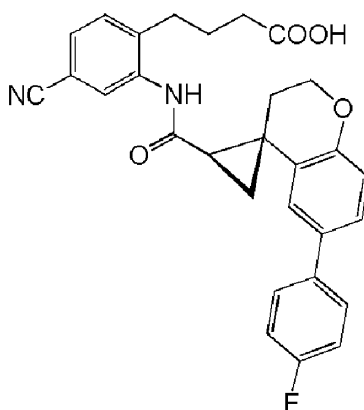


Se añadieron carbonato de cesio (84 mg), ácido 4-fluorofenilborónico (36 mg) y agua purificada (0,4 ml) a temperatura ambiente a una solución de 0,4 ml de 1,2-dimetoxietano del compuesto (70 mg) producido en el Ejemplo de referencia 10 y la atmósfera se reemplazó con argón. Se añadió un complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (5 mg) y la mezcla se agitó durante una noche a 85 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y después se extrajo con acetato de etilo después de añadirse agua. La capa orgánica resultante se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (dispositivo de autopurificación de Yamazen) para obtener el compuesto del título (54 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Fr 0,48 (hexano:acetato de etilo = 2:1);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,83, 1,64-1,79, 1,82-1,93, 2,29, 2,33-2,43, 2,48-2,74, 3,30, 3,49, 4,06-4,19, 4,26-4,38, 6,84-6,91, 6,97, 7,04-7,15, 7,15-7,22, 7,22-7,32, 7,39-7,51, 8,73, 9,30.

Ejemplo 6 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(4-fluorofenil)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico



El compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas se obtuvo realizando los mismos procedimientos que los del Ejemplo 1 usando el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 15, en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 12.

CCF: Fr 0,58 (diclorometano:metanol = 9:1);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,50-1,60, 1,72, 1,87, 2,06-2,24, 2,60-2,69, 4,03-4,15, 4,24-4,35, 6,87, 7,11, 7,19-7,29, 7,32-7,44, 7,56, 7,61-7,70, 7,87, 9,88, 12,09.

Ejemplo 7 (Referencia)

Los compuestos del título que tienen los siguientes valores de propiedades físicas se obtuvieron realizando los mismos procedimientos que los del Ejemplo de referencia 15 → Ejemplo 1, excepto que el ácido 4-fluorofenilborónico se reemplazó con un compuesto de ácido borónico correspondiente o un anillo heterocíclico correspondiente.

Ejemplo 7-1 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-fenil-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico

CCF: Fr 0,53 (diclorometano:metanol = 9:1)

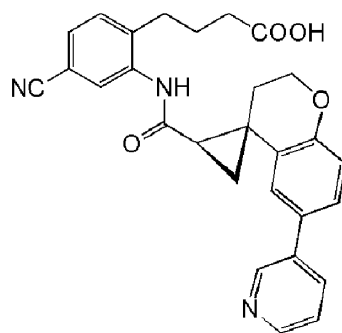
RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,58-1,81, 2,14-2,27, 2,36-2,46, 2,49-2,71, 2,78, 4,22-4,37, 6,92, 7,15, 7,16-7,22, 7,26-7,51, 7,52-7,61, 8,69, 8,95.

Ejemplo 7-2 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(4-piridinil)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico

CCF: Fr 0,36 (diclorometano:metanol = 9:1);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,52-1,63, 1,64-1,79, 1,87-1,99, 2,08-2,30, 2,43-2,73, 3,99-4,20, 4,25-4,41, 6,93, 7,31, 7,40, 7,56, 7,66-7,71, 7,87, 8,51-8,62, 9,88, 11,90-12,18.

Ejemplo 7-3 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(3-piridinil)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico

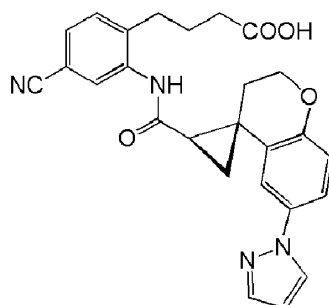


CCF: Fr 0,36 (diclorometano:metanol = 9:1);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,56, 1,65-1,77, 1,88-2,00, 2,06-2,30, 2,34-2,75, 4,03-4,19, 4,25-4,39, 6,92, 7,22, 7,37-7,51, 7,57, 7,87, 7,99-8,09, 8,48-8,53, 8,87, 9,87.

5

Ejemplo 7-4 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(1H-pirazol-1-il)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico

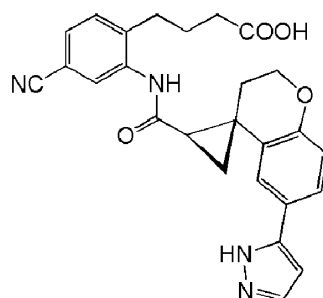


10 CCF: Fr 0,45 (diclorometano:metanol = 9:1);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,23-1,34, 1,62, 1,66-1,83, 2,05-2,23, 2,40-2,59, 2,61-2,82, 3,37-3,47, 4,22-4,35, 4,44-4,52, 6,49, 6,88, 7,11, 7,20, 7,28, 7,41, 7,71, 8,86, 9,95.

15

Ejemplo 7-5 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(1H-pirazol-5-il)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico

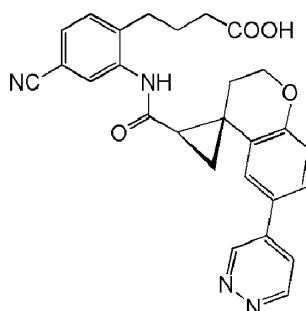


CCF: Fr 0,35 (diclorometano:metanol = 9:1);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,51-1,62, 1,63-1,86, 2,04-2,33, 2,34-2,75, 3,98-4,14, 4,23-4,35, 6,65, 6,82, 7,29, 7,40, 7,48-7,60, 7,63, 7,87, 9,91, 12,47.

20

Ejemplo 7-6 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(4-piridazinil)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico



CCF: Fr 0,40 (diclorometano:metanol = 9:1);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,53-1,62, 1,63-1,80, 1,95-2,06, 2,09-2,33, 2,34-2,78, 4,01-4,22, 4,28-4,42, 6,97, 7,42, 7,47, 7,57, 7,71, 7,87, 7,94-8,04, 9,20, 9,60, 9,87, 12,1.

5 Ejemplo 7-7 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico

CCF: Fr 0,25 (acetato de etilo:metanol = 19:1);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,44-1,88, 2,22-2,33, 2,48, 2,58-2,76, 3,70, 4,16-4,36, 6,81-6,95, 7,11-7,34, 7,39, 7,56, 8,73, 9,16.

10 Ejemplo 7-8 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(5-pirimidinil)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico

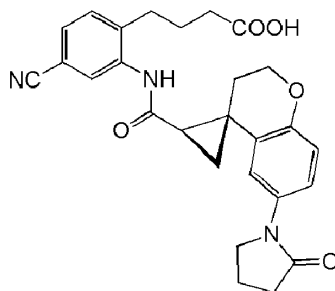
CCF: Fr 0,44 (diclorometano:metanol = 9:1);

15 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,57, 1,65-1,79, 1,92-2,03, 2,06-2,35, 2,36-2,77, 4,01-4,17, 4,27-4,40, 6,94, 7,33, 7,40, 7,50-7,61, 7,87, 9,12, 9,86, 12,08.

Ejemplo 7-9 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(2-tienil)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico

20 CCF: Fr 0,44 (diclorometano:metanol = 9:1);
RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,51-1,61, 1,65-1,78, 1,79-1,88, 2,05-2,31, 2,40-2,76, 3,98-4,14, 4,23-4,36, 6,83, 7,04-7,16, 7,30-7,49, 7,57, 7,86, 9,90, 12,08.

25 Ejemplo 7-10 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico



CCF: Fr 0,47 (diclorometano:metanol = 9:1);

30 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,50-1,59, 1,60-1,80, 1,93-2,12, 2,19, 2,31-2,51, 2,54-2,78, 3,78, 3,93-4,09, 4,19-4,31, 6,78, 7,09, 7,29, 7,40, 7,56, 7,85, 9,91, 12,08.

Ejemplo 7-11 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(1,3-tiazol-5-il)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico

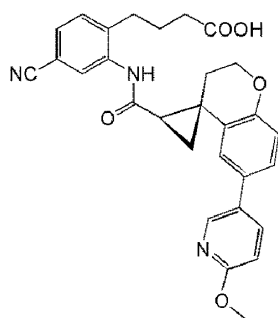
35 CCF: Fr 0,53 (acetato de etilo:metanol = 20:1);
RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,20-1,30, 1,58, 1,73-1,90, 2,26-2,37, 2,52, 2,64-2,82, 4,19-4,41, 6,81-6,97, 7,13-7,35, 7,77, 8,60, 8,69, 9,25.

40 Ejemplo 7-12 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(pirazolo[1,5-a]piyridin-3-il)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico

CCF: Fr 0,40 (diclorometano:metanol = 9:1);

45 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,59-1,70, 1,76-1,84, 2,31, 2,43-2,53, 2,60-2,80, 4,15-4,44, 6,72, 6,89, 6,97, 7,09-7,36, 7,68, 7,89, 8,43, 8,70, 9,15.

Ejemplo 7-13 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(6-metoxi-3-piridinil)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico

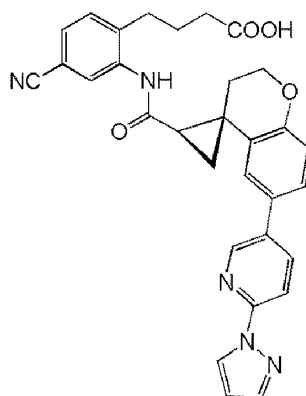


CCF: Fr 0,56 (acetato de etilo);

RMN ¹H (CD₃OD): δ 1,65-1,93, 2,14-2,29, 2,33, 2,58, 2,67-2,78, 3,92, 4,21, 4,32, 6,80-6,91, 7,06, 7,30, 7,42, 7,48, 7,84-7,95, 8,31.

5

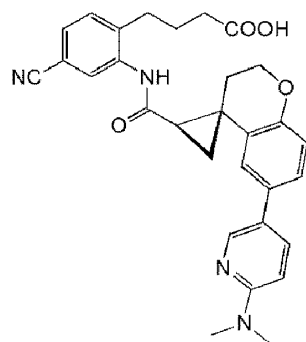
Ejemplo 7-14 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-[6-(1H-pirazol-1-il)-3-piridinil]-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2-il]carbonil)amino]fenil]butanoico



10 CCF: Fr 0,60 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,57, 1,63-1,79, 1,89-2,01, 2,08-2,25, 2,50-2,56, 2,60-2,72, 4,03-4,18, 4,27-4,40, 6,59, 6,93, 7,27, 7,40, 7,47-7,60, 7,80-7,91, 7,96, 8,27, 8,63, 8,76, 9,88, 12,10.

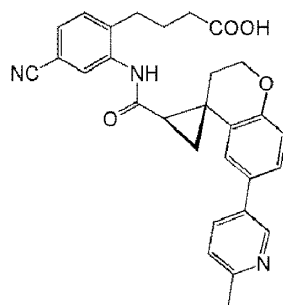
15 Ejemplo 7-15 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-[6-(dimetilamino)-3-piridinil]-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2-il]carbonil)amino]fenil]butanoico



CCF: Fr 0,58 (cloroformo:metanol = 9:1);

20 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,51-1,62, 1,63-1,80, 1,84-1,95, 2,06-2,25, 2,51-2,57, 2,60-2,75, 3,18, 4,02-4,17, 4,23-4,39, 6,88, 7,01-7,21, 7,35-7,47, 7,55, 7,87, 8,10-8,29, 9,92, 12,10.

Ejemplo 7-16 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(6-metil-3-piridinil)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2-il]carbonil)amino]fenil]butanoico



CCF: Fr 0,63 (diclorometano:metanol = 9:1);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,46-1,56, 1,56-1,79, 2,03, 2,16, 2,66, 4,15, 4,22-4,33, 6,86, 7,20, 7,27, 7,33-7,44, 7,44-7,52, 8,08-8,21, 8,70, 11,11.

5 Ejemplo 7-17 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(6-fluoro-3-piridinil)-2,3-dihidroespirocromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il)carbonil)amino]fenil]butanoico

CCF: Fr 0,59 (diclorometano:metanol = 9:1);

10 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,52-1,60, 1,65-1,79, 1,93, 2,07-2,23, 2,60-2,70, 4,03-4,15, 4,27-4,37, 6,90, 7,19-7,27, 7,40, 7,45, 7,56, 7,87, 8,25, 8,51, 9,87, 12,09.

15 Ejemplo 7-18 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-[6-(metilsulfonil)-3-piridinil]-2,3-dihidroespirocromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il)carbonil)amino]fenil]butanoico

CCF: Fr 0,57 (diclorometano:metanol = 9:1);

15 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,58, 1,72, 1,92-2,01, 2,09-2,24, 2,60-2,70, 4,06-4,17, 4,30-4,40, 6,96, 7,33-7,45, 7,58, 7,88, 8,06, 8,41, 9,09, 9,90, 12,10.

20 Ejemplo 7-19 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2,3-dihidroespirocromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il)carbonil)amino]fenil]butanoico

CCF: Fr 0,55 (diclorometano:metanol = 9:1);

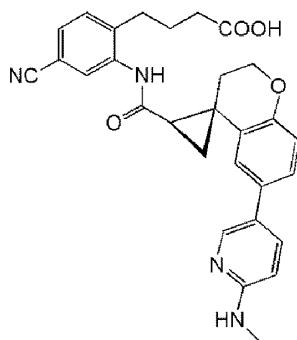
25 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,51-1,61, 1,65-1,80, 1,91, 2,09-2,24, 2,60-2,70, 4,09, 4,25-4,36, 6,47, 6,89, 7,18, 7,38-7,45, 7,45-7,50, 7,56, 7,88, 8,17, 8,47, 9,94, 11,65, 12,06.

Ejemplo 7-20 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-2,3-dihidroespirocromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il)carbonil)amino]fenil]butanoico

30 CCF: Fr 0,65 (diclorometano:metanol = 9:1);

30 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,48-1,58, 1,65-1,79, 1,88, 2,06-2,14, 2,19, 2,59-2,70, 3,03, 3,40-3,47, 3,99-4,11, 4,19-4,33, 6,81, 7,03, 7,23, 7,29, 7,40, 7,56, 7,86, 7,95, 9,87, 12,08.

35 Ejemplo 7-21 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-[6-(metilamino)-3-piridinil]-2,3-dihidroespirocromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il)carbonil)amino]fenil]butanoico



CCF: Fr 0,53 (diclorometano:metanol = 9:1);

40 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,52-1,61, 1,72, 1,84-1,94, 2,06-2,23, 2,60-2,70, 2,94, 4,02-4,13, 4,25-4,36, 6,88, 6,99, 7,14, 7,34-7,43, 7,56, 7,86, 8,09-8,21, 9,91, 12,13, 13,60.

Ejemplo 7-22 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-[3-(2-hidroxi-2-propanil)fenil]-2,3-dihidroespirocromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il)carbonil)amino]fenil]butanoico

45 CCF: Fr 0,56 (diclorometano:metanol = 9:1); RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,46, 1,54-1,62, 1,72, 1,79-1,88, 2,07-2,24, 2,60-

2,70, 4,02-4,15, 4,25-4,36, 5,05, 6,88, 7,09, 7,29-7,46, 7,57, 7,66, 7,87, 9,90, 12,09.

Ejemplo 7-23 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(2-oxo-1-azetidínil)-2,3-dihidroespirocromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il)carbonil)amino]fenil]butanoico

5 CCF: Fr 0,47 (diclorometano:metanol = 20:1);
RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,54-1,79, 2,02-2,11, 2,19, 2,39-2,68, 3,01-3,05, 3,55-3,61, 3,95-4,03, 4,20-4,29, 6,77-6,81, 7,16, 7,41, 7,56, 7,85, 9,90, 12,10.

10 Ejemplo 7-24 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-2,3-dihidroespirocromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il)carbonil)amino]fenil]butanoico

15 CCF: Fr 0,47 (diclorometano:metanol = 20:1);
RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,54-1,79, 2,05-2,24, 2,39-2,68, 3,96-4,06, 4,23-4,31, 4,36-4,45, 6,81, 7,01, 7,27, 7,41, 7,56, 7,86, 9,92, 12,10.

Ejemplo 7-25 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-[(4R)-4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidinil]-2,3-dihidroespirocromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il)carbonil)amino]fenil]butanoico

20 CCF: Fr 0,40 (diclorometano:metanol = 20:1);
RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,53-1,80, 2,06-2,13, 2,19, 2,37-2,81, 3,47-3,55, 4,00-4,08, 4,20-4,39, 5,29-5,37, 6,78, 7,14, 7,25, 7,40, 7,55, 7,87, 9,91, 12,10.

25 Ejemplo 7-26 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-2,3-dihidroespirocromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il)carbonil)amino]fenil]butanoico

30 CCF: Fr 0,49 (diclorometano:metanol = 9:1);
RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,58, 1,72, 1,92, 2,08-2,24, 2,60-2,70, 3,23, 4,05-4,17, 4,27-4,39, 6,93, 7,25, 7,41, 7,50, 7,57, 7,84-7,99, 9,88, 12,09.

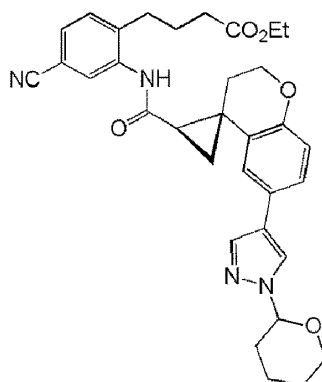
Ejemplo 7-27 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(4-cianofenil)-2,3-dihidroespirocromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il)carbonil)amino]fenil]butanoico

35 CCF: Fr 0,58 (diclorometano:metanol = 9:1);
RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,56, 1,72, 1,93, 2,08-2,24, 2,59-2,69, 4,04-4,16, 4,27-4,38, 6,92, 7,25, 7,40, 7,51, 7,56, 7,87, 9,86, 12,08.

Ejemplo 7-28 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2,3-dihidroespirocromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il)carbonil)amino]fenil]butanoico

40 CCF: Fr 0,59 (cloroformo:metanol = 9:1);
RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,51-1,61, 1,64-1,88, 2,08-2,28, 2,39-2,46, 2,58-2,71, 3,82, 4,05-4,17, 4,27-4,39, 6,32, 6,90, 7,00, 7,25, 7,37-7,45, 7,55, 7,86, 9,89, 12,10.

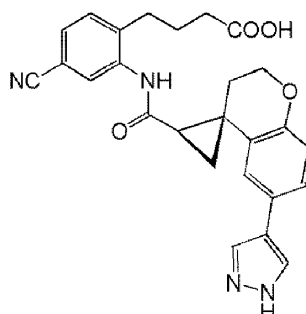
45 Ejemplo de referencia 16: 4-[4-Ciano-2-(((2'R,4S)-6-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]-2,3-dihidroespirocromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il)carbonil)amino]fenil]butanoato de etilo



50 El compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas se obtuvo realizando los mismos procedimientos que los del Ejemplo de referencia 15 usando un pinacol éster del ácido 1-(2-tetrahidropiranil)-1H-pirazol-4-borónico, en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico.
CCF: Fr 0,62 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,86, 1,64-1,79, 1,82-1,90, 2,02-2,16, 2,21-2,29, 2,34-2,43, 2,52-2,72, 3,28-3,42, 3,45-3,60, 3,65-3,80, 4,03-4,16, 4,25-4,40, 5,35-5,45, 6,81, 6,90, 7,13-7,23, 7,28, 7,71, 7,76, 8,74, 9,36.

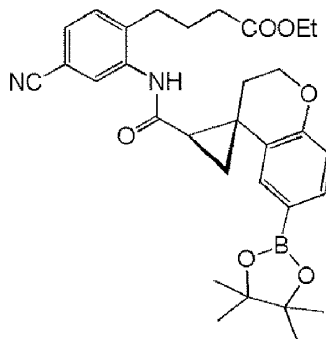
5 Ejemplo 8 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il)]carbonil)amino)fenil]butanoico



10 Se añadió una solución de ácido clorhídrico-1,4-dioxano (4 mol/l, 0,1 ml) a temperatura ambiente a una solución de 1 ml de 1,4-dioxano del compuesto (30 mg) producido en el Ejemplo de referencia 16. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 h. Después de concentrarse la mezcla de reacción a presión reducida, se realizaron los mismos procedimientos que los del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

15 CCF: Fr 0,40 (acetato de etilo:metanol = 20:1);
RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,55, 1,64-1,79, 1,81-1,92, 2,04-2,27, 2,35-2,47, 2,52-2,74, 4,02, 4,27, 6,76, 7,09, 7,32, 7,40, 7,56, 7,85, 7,99, 9,89.

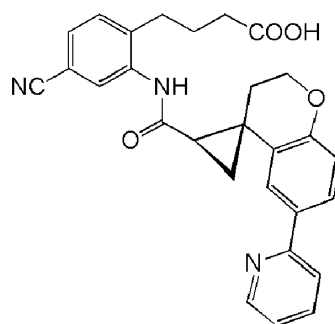
20 Ejemplo de referencia 17: 4-[4-Ciano-2-(((2'R,4S)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il)]carbonil)amino)fenil]butanoato de etilo



25 Mientras se reemplazaba la atmósfera con argón, se añadieron acetato potásico (1,44 g), bis(pinacolato)diboro (2,43 g) y un complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (300 mg) a una solución de 40 ml de dimetilsulfóxido del compuesto (4,00 g) producido en el Ejemplo de referencia 10 y la mezcla se agitó a 90 °C durante 4 h. Después de diluirse la mezcla de reacción con acetato de etilo, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (dispositivo de autopurificación de Yamazen) para obtener el compuesto del título (3,54 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

30 CCF: Fr 0,37 (hexano:acetato de etilo = 2:1);
RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,01, 1,20-1,29, 1,31, 1,63-1,77, 1,84, 2,18-2,27, 2,33-2,42, 2,53-2,60, 3,20-3,34, 3,45-3,60, 4,00-4,10, 4,25-4,37, 6,78, 7,18, 7,28, 7,52, 8,68, 9,37.

Ejemplo 9 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(2-piridinil)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il)]carbonil)amino)fenil]butanoico



5 Mientras se reemplazaba la atmósfera con argón, se añadieron 2-bromopiridina (36 μ l), carbonato de cesio (120 mg), y un complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (7,5 mg) a una solución del compuesto (100 mg) producido en el Ejemplo de referencia 17 en 1,2-dimetoxietano (0,3 ml) y agua (0,3 ml), y la mezcla se agitó a 95 °C durante 17 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica resultante se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (dispositivo de autopurificación de Yamazen) para obtener 4-[4-ciano-2-((2R,4S)-6-(2-piridinil)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il)carbonil)amino)fenil]butanoato de etilo, y se realizaron los mismos procedimientos que los del Ejemplo 1 usando este compuesto para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

15 CCF: Fr 0,44 (diclorometano:metanol = 9:1);
 RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,54-1,66, 1,68-1,88, 2,07-2,29, 2,54-2,76, 4,04-4,17, 4,26-4,38, 6,89, 7,23-7,33, 7,40, 7,52-7,64, 7,77-7,99, 8,61, 9,90, 12,10.

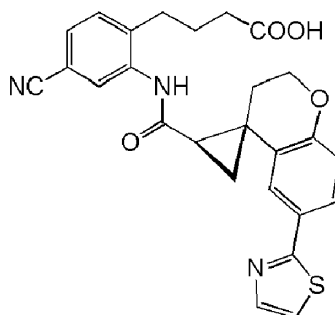
Ejemplo 10 (Referencia)

20 Los compuestos del título que tienen los siguientes valores de propiedad física se obtuvieron realizando los mismos procedimientos que los del Ejemplo 9, excepto que la 2-bromopiridina se reemplazó con un anillo heterocíclico que contenía el halógeno correspondiente.

25 Ejemplo 10-1 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-((2R,4S)-6-(2-pirimidinil)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il)carbonil)amino)fenil]butanoico

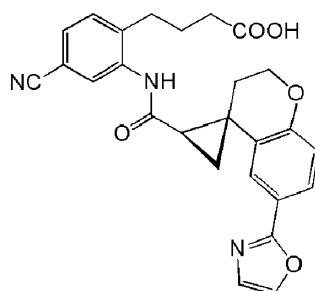
30 CCF: Fr 0,45 (diclorometano:metanol = 9:1);
 RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,54-1,83, 2,07-2,28, 2,35-2,77, 4,05-4,22, 4,26-4,42, 6,93, 7,29-7,45, 7,56, 7,88, 7,94, 8,15, 8,84, 9,93, 12,10.

Ejemplo 10-2 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-((2R,4S)-6-(1,3-tiazol-2-il)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il)carbonil)amino)fenil]butanoico



35 CCF: Fr 0,81 (acetato de etilo:metanol = 20:1);
 RMN ^1H (CDCl $_3$): δ 1,19-1,32, 1,34-1,85, 2,10-2,25, 2,40-2,79, 3,61, 4,35, 4,48-4,62, 6,88, 7,15-7,30, 7,35, 7,38-7,47, 7,68-7,77, 7,85, 8,88, 10,00.

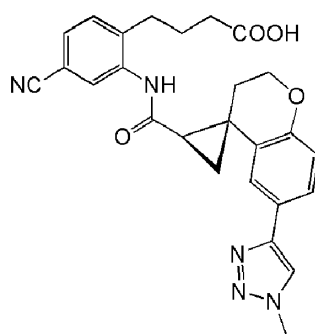
40 Ejemplo 10-3 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-((2R,4S)-6-(1,3-oxazol-2-il)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il)carbonil)amino)fenil]butanoico



CCF: Fr 0,81 (acetato de etilo:metanol = 20:1);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,18-1,29, 1,53, 1,68-1,86, 2,09-2,33, 2,43-2,87, 3,60, 4,39, 4,52-4,64, 6,90, 7,15, 7,17, 7,28, 7,67, 7,72, 8,05, 8,92, 9,95.

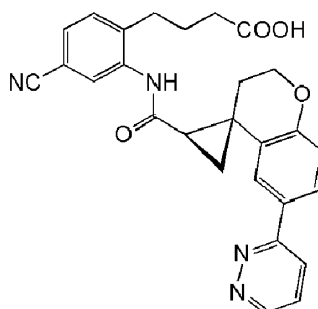
5 Ejemplo 10-4 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico



10 CCF: Fr 0,58 (acetato de etilo:metanol = 20:1);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,21-1,32, 1,56, 1,69-1,86, 2,14-2,31, 2,44-2,88, 3,64, 4,15-4,20, 4,34, 4,53, 6,86, 7,13-7,31, 7,63, 7,68, 7,79, 8,92, 10,01.

15 Ejemplo 10-5 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(3-piridazinil)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico



CCF: Fr 0,40 (diclorometano:metanol = 9:1);

20 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,17-1,31, 1,61, 1,66-1,90, 2,11-2,32, 2,36-2,82, 3,48-3,71, 4,35, 4,54, 6,98, 7,21, 7,28, 7,36, 7,66, 7,83, 7,80-7,83, 8,87, 9,15, 10,07.

Ejemplo 10-6 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(2-pirazinil)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico

25 CCF: Fr 0,40 (diclorometano:metanol = 9:1);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,25, 1,61, 1,68-1,88, 2,08-2,29, 2,40-2,87, 3,49, 4,25-4,41, 4,52, 6,97, 7,21, 7,29, 7,46, 7,61, 8,45, 8,62, 8,85, 8,97, 9,93.

30 Ejemplo 10-7 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-[5-(metilsulfonil)-2-piridinil]-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico

CCF: Fr 0,48 (diclorometano:metanol = 9:1);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,61, 1,73, 1,80-1,92, 2,07-2,28, 2,38-2,75, 3,34, 4,06-4,20, 4,26-4,44, 6,96, 7,41, 7,57, 7,71, 7,88, 7,97, 8,18-8,36, 9,06, 9,91, 12,08.

35

Ejemplo 10-8 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-[5-(hidroximetil)-2-piridinil]-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico

CCF: Fr 0,42 (diclorometano:metanol = 9:1);

5 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,51-1,62, 1,63-1,87, 2,07-2,30, 2,53-2,75, 4,03-4,19, 4,25-4,39, 4,54, 5,29, 6,88, 7,40, 7,52-7,64, 7,70-7,94, 8,53, 9,92, 12,07.

Ejemplo 10-9 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(5-fluoro-2-piridinil)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico

10 CCF: Fr 0,64 (diclorometano:metanol = 9:1);
RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,53-1,64, 1,65-1,88, 2,06-2,32, 2,40-2,80, 4,00-4,19, 4,24-4,40, 6,89, 7,40, 7,51-7,65, 7,71-7,84, 7,88, 8,00-8,05, 8,60, 9,92, 12,08.

Ejemplo 10-10 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(6-metoxi-2-piridinil)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico

CCF: Fr 0,50 (diclorometano:metanol = 9:1);

15 20 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,53-1,64, 1,66-1,79, 1,79-1,91, 2,03-2,30, 2,40-2,79, 3,94, 4,02-4,16, 4,26-4,40, 6,70, 6,89, 7,40, 7,48-7,62, 7,73, 7,80-7,89, 9,89, 12,07.

Ejemplo 10-11 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(5-metoxi-2-piridinil)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico

CCF: Fr 0,70 (diclorometano:metanol = 9:1);

25 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,16-1,30, 1,57, 1,70-1,83, 2,04-2,27, 2,52, 2,59-2,73, 2,74-2,92, 3,54, 3,92, 4,30, 4,48, 6,89, 7,19, 7,24-7,31, 7,38, 7,49, 7,52, 8,18, 8,83, 10,06.

Ejemplo 10-12 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico

CCF: Fr 0,69 (acetato de etilo:metanol = 9:1);

30 35 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,19-1,31, 1,56, 1,70-1,88, 2,12-2,32, 2,42-2,84, 3,54, 4,37, 4,56, 6,92, 7,16-7,31, 7,71-7,82, 8,91, 9,84.

Ejemplo 11 (Referencia): Ácido 4-(4-ciano-2-((2'R,4S)-2,3-dihidroespiro[1-benzopiran-4,1'-ciclopropano]-2'-carbonil)amino)fenil]butanoico

40 El compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas se obtuvo realizando los mismos procedimientos que los del Ejemplo de referencia 10 → Ejemplo 1 usando el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 9 y el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 3.

CCF: Fr 0,62 (cloroformo:metanol = 9:1);

45 RMN ¹H (CD₃OD): δ 1,66, 1,77-1,91, 2,08-2,28, 2,34, 2,48, 2,71, 4,16, 4,28, 6,74, 6,82-6,91, 7,06, 7,42, 7,48, 7,91.

Ejemplo de referencia 18: Ácido (2'R,4S)-2'-[[2-(4-etoxi-4-oxobutil)-5-fluorofenil]carbamoil]-2,3-dihidroespiro[1-benzopiran-4,1'-ciclopropano]-6-carboxílico

50 El compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas se obtuvo realizando los mismos procedimientos que los del Ejemplo de referencia 7 → Ejemplo de referencia 9 → Ejemplo de referencia 10 → Ejemplo 1, excepto que se usó 5-fluoro-2-yodonitrobenzeno en lugar de 3-nitro-4-bromobenzaldehído.

55 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,12, 1,52-1,77, 2,12, 2,26, 2,51-2,62, 3,87-4,02, 4,12, 4,34, 6,86, 6,92, 7,20, 7,41, 7,47, 7,68, 9,68, 12,68.

Ejemplo 12

60 Los compuestos del título que tienen los siguientes valores de propiedad física se obtuvieron realizando los mismos procedimientos que los del Ejemplo de referencia 12 → Ejemplo 1 usando el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 18 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 11, usando clorhidrato de metilamina o un compuesto de amina correspondiente.

Ejemplo 12-1 (Referencia): Ácido 4-[4-fluoro-2-(((2'R,4S)-6-(metilcarbamoil)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico

65 CCF: Fr 0,69 (acetato de etilo:metanol = 19:1);

RMN ¹H (CD₃OD): δ 1,62-1,87, 2,12-2,28, 2,32, 2,56-2,78, 2,90, 4,23, 4,34, 6,76-6,89, 7,20, 7,38-7,51, 7,54.

Ejemplo 12-2: ácido 4-{4-fluoro-2-[(2'R,4S)-6-[(2-metoxietil)carbamoil]-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil}amino}fenil}butanoico

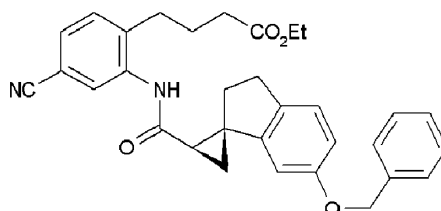
5 CCF: Fr 0,67 (acetato de etilo:metanol = 19:1);
RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,51-1,79, 2,06-2,22, 2,41-2,61, 3,25, 3,36-3,46, 4,07, 4,31, 6,83, 6,95, 7,19, 7,33, 7,43, 7,63, 8,42, 9,74, 12,06.

10 Ejemplo 12-3 (Referencia): Ácido 4-{4-fluoro-2-[(2'R,4S)-6-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil]-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil}amino}fenil}butanoico

CCF: Fr 0,64 (acetato de etilo:metanol = 9:1);
RMN ¹H (CD₃OD): δ 1,66-1,86, 2,12-2,37, 2,57-2,70, 3,88, 4,25, 4,37, 6,81-6,92, 7,21, 7,45, 7,58, 7,63, 7,68, 8,00.

15 Ejemplo de referencia 19: 4-(2-[(1R,2R)-6'-(Benciloxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-indeno]-2-carbonil]amino)-4-cianofenil}butanoato de etilo

20 El compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas se obtuvo realizando los mismos procedimientos que los del Ejemplo de referencia 1 → Ejemplo de referencia 2 → Ejemplo de referencia 3 → Ejemplo de referencia 10, usando 6-(benciloxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona en lugar de 4-cromanona.



25 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,25, 1,38-1,45, 1,68-1,81, 1,82-1,87, 2,32-2,46, 2,57-2,67, 2,86-3,08, 3,82-3,92, 3,97-4,07, 5,00, 6,46, 6,77, 7,12, 7,17, 7,25-7,31, 7,32-7,43, 8,78, 9,15.

Ejemplo 13 (Referencia): Ácido 4-[2-[(1R,2R)-6'-(benciloxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-indeno]-2-il]carbonil]amino)-4-cianofenil}butanoico

30 El compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas se obtuvo realizando los mismos procedimientos que los del Ejemplo 1 usando el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 19, en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 12.

35 CCF: Fr 0,53 (diclorometano:metanol = 10:1);
RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,36-1,43, 1,66-1,77, 1,79-1,85, 2,31, 2,42-2,73, 2,84-3,09, 5,05, 6,49, 6,81, 7,13-7,21, 7,24-7,30, 7,32-7,47, 8,72, 8,92.

Ejemplo 14 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-[(1R,2R)-6'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-indeno]-2-il]carbonil]amino}fenil}butanoico

40 Se añadió paladio al 10 %/carbono (12 mg) a una solución del compuesto (40 mg) producido en el Ejemplo 13 en acetato de etilo (3 ml) y 1,4-dioxano (1 ml). Después de reemplazarse la atmósfera con hidrógeno, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 9 h. La mezcla de reacción se filtró usando Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto del título (32 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

45 CCF: Fr 0,40 (diclorometano:metanol = 10:1);
RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,36-1,43, 1,65-1,85, 2,32, 2,47-2,55, 2,58-2,76, 2,83-3,08, 6,37, 6,62, 7,06, 7,22, 7,25-7,37, 8,74, 8,92.

50 Ejemplo de referencia 20: 4-(4-Ciano-2-[(1R,2R)-6'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-indeno]-2-carbonil]amino}fenil}butanoato de etilo

55 El compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas se obtuvo realizando los mismos procedimientos que los del Ejemplo 14 usando el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 19, en lugar del compuesto producido en el Ejemplo 13.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,24, 1,38-1,43, 1,70-1,87, 2,31-2,49, 2,58-2,67, 2,85-3,07, 3,89-4,01, 4,04-4,16, 4,49, 6,31, 6,58, 7,04, 7,17, 7,26-7,31, 8,78, 9,18.

Ejemplo de referencia 21: 4-[4-Ciano-2-(((1R,2R)-6'-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metoxi]-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-indeno]-2-carbonil)amino)fenil]butanoato de etilo

5 En corriente de nitrógeno, se añadió gota a gota cianometileno-tributilfosforano (0,06 ml) en una solución de 0,2 ml de tolueno del compuesto (30 mg) producido en el Ejemplo de referencia 20 y (1-metilpirazol-4-il)metanol (9,6 mg) y la mezcla se agitó durante una noche a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto del título (7 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

10 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,26, 1,39-1,42, 1,68-1,85, 2,28-2,51, 2,55-2,65, 2,83-3,05, 3,87-4,01, 4,04-4,18, 4,89, 6,40, 6,72-6,79, 7,06-7,38, 7,41, 7,51, 8,77, 9,13.

15 Ejemplo 15 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((1R,2R)-6'-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metoxi]-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-indeno]-2-il)carbonil)amino)fenil]butanoico

20 El compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas se obtuvo realizando los mismos procedimientos que los del Ejemplo 1 usando el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 21, en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 12.

25 CCF: Fr 0,26 (diclorometano:metanol = 20:1); RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,45-1,57, 1,66-1,79, 2,13-2,25, 2,26-2,75, 2,84-2,92, 3,81, 4,90, 6,51, 6,77, 7,09, 7,39, 7,47, 7,55, 7,77, 7,96.

30 Ejemplo de referencia 22: 4-[4-Ciano-2-(((1R,2R)-6'-[2-(metilamino)-2-oxoetoxi]-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-indeno]-2-carbonil)amino)fenil]butanoato de etilo

35 Se añadieron carbonato potásico (33 mg) y yoduro de tetrabutilamonio (4,4 mg) y posteriormente 2-cloro-N-metilacetamida (25,7 mg) a temperatura ambiente a una solución de 0,5 ml de DMF del compuesto (50 mg) producido en el Ejemplo de referencia 20. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 50 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y, después de añadir una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con agua y salmuera al 20 %, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (dispositivo de autopurificación de Yamazen) para obtener el compuesto del título (51 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

40 CCF: Fr 0,26 (hexano:acetato de etilo = 4:1); RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,19, 1,39-1,44, 1,68-1,84, 1,86-1,89, 2,27-2,70, 2,84-3,08, 3,79-3,93, 3,95-4,06, 4,07, 4,44, 6,38, 6,55, 6,70, 7,13-7,20, 7,26-7,30, 8,75, 9,07.

45 Ejemplo 16 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((1R,2R)-6'-[2-(metilamino)-2-oxoetoxi]-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-indeno]-2-il)carbonil)amino)fenil]butanoico

50 El compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas se obtuvo realizando los mismos procedimientos que los del Ejemplo 1 usando el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 22, en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 12.

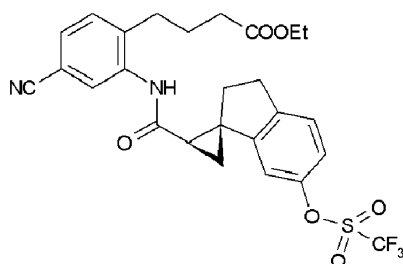
55 CCF: Fr 0,59 (acetato de etilo:metanol = 9:1); RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,44-1,51, 1,56, 2,07-2,34, 2,66, 2,87, 6,54, 6,76, 7,12, 7,41, 7,56, 7,92, 8,01, 9,75, 12,12.

60 Ejemplo 17 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((1R,2R)-6'-[2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi]-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-indeno]-2-il)carbonil)amino)fenil]butanoico

65 El compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas se obtuvo realizando los mismos procedimientos que los del Ejemplo de referencia 22 → Ejemplo 1, usando 2-cloro-N,N-dimetilacetamida en lugar de 2-cloro-N-metilacetamida.

70 CCF: Fr 0,54 (acetato de etilo:metanol = 9:1); RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,47-1,58, 1,71, 2,08-2,32, 2,33-2,70, 2,82-2,91, 3,00, 4,74, 6,49, 6,70, 7,10, 7,41, 7,57, 7,91, 9,79, 12,16.

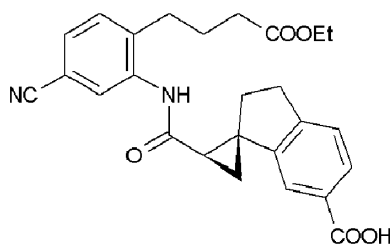
75 Ejemplo de referencia 23: 4-[4-Ciano-2-(((1R,2R)-6'-[(trifluorometanosulfoni)oxi]-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-indeno]-2-carbonil)amino)fenil]butanoato de etilo



En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron trietilamina (0,1 ml) y 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonyl)metanosulfoneamida (128 mg) a una solución de 2 ml de diclorometano del compuesto (100 mg) producido en el Ejemplo de referencia 20 y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 2 h después de añadir 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonyl)metanosulfoneamida (128 mg) al líquido de reacción. El líquido de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (130 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,22-1,29, 1,39-1,44, 1,70-1,83, 1,86-1,91, 2,34-2,51, 2,60-2,67, 2,95-3,14, 3,90-4,02, 4,05-4,16, 6,67, 7,03, 7,19, 7,21-7,31, 8,78, 9,19.

Ejemplo de referencia 24: Ácido (1R,2R)-2-[[5-ciano-2-(4-etoxi-4-oxobutil)fenil]carbamoyl]-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-indeno]-6'-carboxílico



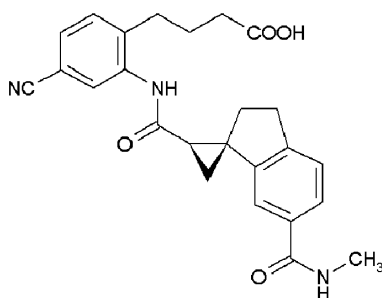
El compuesto (120 mg) producido en el Ejemplo de referencia 23 se disolvió en DMSO (3 ml) y se desaireó ultrasónicamente a presión reducida. Se añadieron 1,3-bis(difenilfosfino)propano (dppp; 18 mg), acetato de paladio (II) (10 mg), cloruro de litio (92 mg), formiato sódico (148 mg), diisopropiletilamina (0,34 ml) y un anhídrido acético (0,19 ml) al líquido de reacción. La mezcla se agitó a 90 °C durante 4 h mientras se reemplazaba la atmósfera con monóxido de carbono. Después de añadir una solución acuosa 0,1 N de ácido clorhídrico, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto del título (40 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,18, 1,44-1,51, 1,64-1,79, 1,85-1,90, 2,35-2,48, 2,57-2,78, 2,99-3,17, 3,84-3,91, 4,03-4,11, 7,18, 7,24-7,36, 7,52, 7,89, 8,81, 9,29.

Ejemplo 18 (Referencia)

Los compuestos del título que tienen los siguientes valores de propiedad física se obtuvieron realizando los mismos procedimientos que los del Ejemplo de referencia 12 → Ejemplo 1 usando el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 24 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 11, usando clorhidrato de metilamina o un compuesto de amina correspondiente.

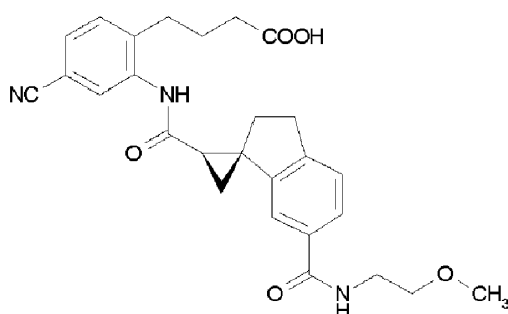
Ejemplo 18-1 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((1R,2R)-6'-(metilcarbamoyl)-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-indeno]-2-il]carbonil)amino)fenil]butanoico



CCF: Fr 0,29 (diclorometano:metanol = 20:1);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,26-1,31, 1,66-1,78, 1,82-1,87, 2,23-2,30, 2,34-2,48, 2,52-2,71, 2,91-3,03, 3,04, 3,13-3,27, 6,21-6,29, 7,17, 7,19-7,35, 7,70, 8,82, 9,56.

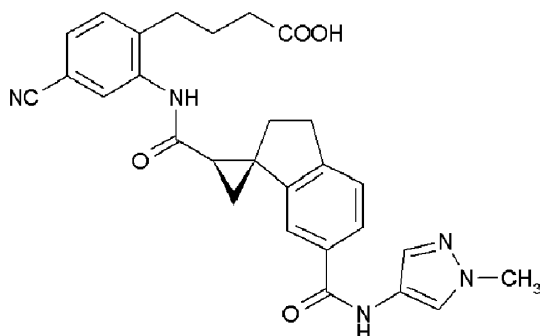
5 Ejemplo 18-2 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((1R,2R)-6'-((2-metoxietil)carbamoil)-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-inden]-2-il]carbonil)amino)fenil]butanoico



10 CCF: Fr 0,50 (diclorometano:metanol = 20:1);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,25-1,31, 1,65-1,77, 1,81-1,86, 2,23-2,30, 2,35-2,47, 2,51-2,71, 2,91-3,03, 3,13-3,27, 3,41, 3,54-3,78, 6,62-6,67, 7,17, 7,19-7,30, 7,34, 7,66, 8,82, 9,51.

15 Ejemplo 18-3 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((1R,2R)-6'-((1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-inden]-2-il]carbonil)amino)fenil]butanoico



CCF: Fr 0,28 (diclorometano:metanol = 20:1);

20 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,26-1,34, 1,68-1,78, 1,81-1,88, 2,25-2,31, 2,43-2,72, 2,95-3,06, 3,17-3,23, 3,92, 7,16-7,33, 7,42, 7,52, 7,75, 7,86, 7,99, 8,83, 9,54.

Ejemplo 19 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((1R,2R)-6'-((3-piridinil)carbamoil)-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-inden]-2-il]carbonil)amino)fenil]butanoico

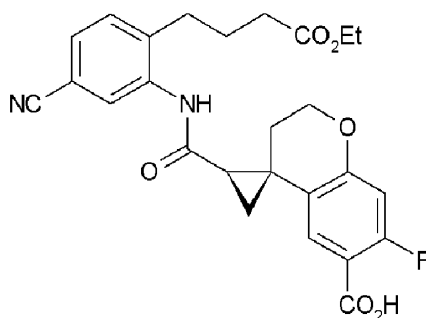
25 El compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas se obtuvo realizando los mismos procedimientos que los del Ejemplo de referencia 15 → Ejemplo 1 usando el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 23, usando ácido piridin-3-borónico en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico.

CCF: Fr 0,30 (diclorometano:metanol = 20:1);

30 RMN ¹H (CD₃OD): δ 1,58-1,66, 1,75-1,90, 2,25-2,45, 2,47-2,55, 2,68-2,79, 3,07-3,16, 7,15, 7,34-7,56, 7,98, 8,10, 8,52, 8,78.

Ejemplo de referencia 25: Ácido (2'R,4S)-2'-[[5-ciano-2-(4-etoxi-4-oxobutil)fenil]carbamoil]-7-fluoro-2,3-dihidroespiro[1-benzopiran-4,1'-ciclopropano]-6-carboxílico

35

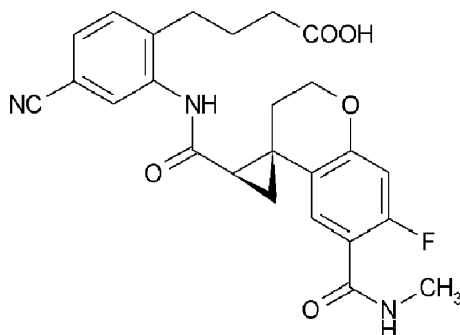


5 El compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas se obtuvo realizando los mismos procedimientos que los del Ejemplo de referencia 1 → Ejemplo de referencia 2 → Ejemplo de referencia 3 → Ejemplo de referencia 4 → Ejemplo de referencia 5 → Ejemplo de referencia 6 → Ejemplo de referencia 10 → Ejemplo de referencia 11, usando 7-fluorocromano-4-ona en lugar de 4-cromanona.
 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,13, 1,66-1,78, 1,84-1,90, 2,25-2,35, 2,42-2,47, 2,58-2,67, 3,60-3,73, 3,78-3,90, 4,10-4,22, 4,35-4,44, 6,60, 7,19, 7,26-7,33, 7,50, 8,71, 9,37.

10 Ejemplo 20 (Referencia)

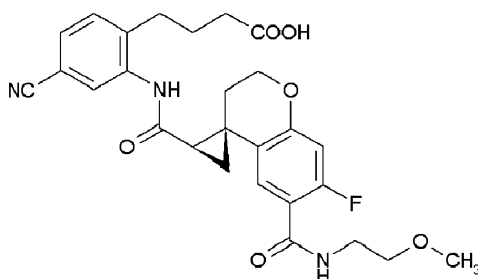
Los compuestos del título que tienen los siguientes valores de propiedad física se obtuvieron realizando los mismos procedimientos que los del Ejemplo de referencia 12 → Ejemplo 1 usando el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 25 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 11, usando clorhidrato de metilamina o un compuesto de amina correspondiente.

Ejemplo 20-1 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-7-fluoro-6-(metilcarbamoil)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil]amino)fenil]butanoico



20 CCF: Fr 0,74 (diclorometano:metanol = 10:1);
 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,18-1,29, 1,50-1,62, 1,70-1,80, 2,05-2,15, 2,20-2,27, 2,44-2,76, 3,03, 3,54-3,60, 4,31-4,40, 4,54-4,59, 6,57, 6,82-6,95, 7,20, 7,24-7,33, 8,06, 8,88, 9,94.

25 Ejemplo 20-2 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-7-fluoro-6-[(2-metoxietil)carbamoil]-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil]amino)fenil]butanoico



30 CCF: Fr 0,49 (diclorometano:metanol = 10:1);
 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,19-1,26, 1,58-1,64, 1,68-1,84, 2,05-2,29, 2,45-2,77, 3,39, 3,53-3,64, 3,65-3,72, 4,31-4,43, 4,54-4,62, 6,57, 7,17-7,34, 8,05, 8,88, 9,93.

Ejemplo 20-3 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(etilcarbamoil)-7-fluoro-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil]amino)fenil]butanoico

35

CCF: Fr 0,62 (hexano:acetato de etilo = 1:3);

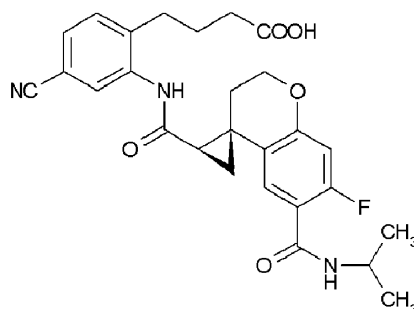
RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,09, 1,55, 1,65-1,78, 2,02-2,28, 2,47, 2,60-2,71, 3,17-3,33, 4,12, 4,33, 6,73, 7,19, 7,41, 7,56, 7,88, 8,07, 9,89, 12,11.

5 Ejemplo 20-4 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-7-fluoro-6-(propilcarbamoil)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico

CCF: Fr 0,56 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

10 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 0,87, 1,42-1,58, 1,62-1,78, 2,04-2,23, 2,42, 2,60-2,69, 3,11-3,23, 4,12, 4,31, 6,73, 7,18, 7,41, 7,56, 7,88, 8,06, 9,90, 12,11.

Ejemplo 20-5 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-7-fluoro-6-(isopropilcarbamoil)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico



15 CCF: Fr 0,68 (hexano:acetato de etilo = 1:3);
RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,13, 1,53, 1,63-1,79, 2,02-2,24, 2,46, 2,61-2,69, 3,96-4,18, 4,33, 6,72, 7,14, 7,41, 7,56, 7,80-7,92, 9,89, 12,11.

20 Ejemplo 21 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-fluoro-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico

El compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas se obtuvo realizando los mismos procedimientos que los del Ejemplo de referencia 1 → Ejemplo de referencia 2 → Ejemplo de referencia 3 → Ejemplo de referencia 10 → Ejemplo 1 usando 6-fluoro-4-cromanona en lugar de 4-cromanona.

CCF: Fr 0,38 (diclorometano:metanol = 10:1);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,46-1,80, 2,18-2,24, 2,48-2,75, 4,09-4,32, 6,55, 6,75-6,87, 7,21, 7,25-7,34, 8,66, 9,00.

30 Ejemplo de referencia 26: 4-(2-(((2'R,4S)-6-Benzoil-2,3-dihidroespiro[1-benzopiran-4,1'-ciclopropano]-2'-carbonil)amino)-4-cianofenil)butanoato de etilo

35 Se añadieron ácido fenilborónico (10 mg), carbonato potásico (22 mg) y un complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (9 mg) a una solución de 1 ml de anisol del compuesto (30 mg) producido en el Ejemplo de referencia 10, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h en un atmósfera de monóxido de carbono. Se vertió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico en la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (dispositivo de autopurificación de Yamazen) para obtener el compuesto del título (18 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Fr 0,38 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

45 RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,99, 1,61-1,80, 1,87, 2,27-2,36, 2,37-2,44, 2,61, 2,71, 3,43-3,56, 3,66, 3,81, 4,11-4,23, 4,32-4,42, 6,86, 7,19, 7,27, 7,42-7,62, 7,73, 8,73, 9,38.

Ejemplo 22 (Referencia): Ácido 4-[2-(((2'R,4S)-6-benzoil-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)-4-cianofenil]butanoico

50 El compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas se obtuvo realizando los mismos procedimientos que los del Ejemplo 1 usando el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 26, en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 12.

CCF: Fr 0,42 (diclorometano:metanol = 9:1);

55 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,53-1,64, 1,64-1,78, 2,10-2,30, 2,41-2,75, 3,20-3,49, 4,10-4,23, 4,33-4,45, 6,94, 7,36-7,45, 7,46-7,59, 7,60-7,73, 7,87, 9,89, 12,09.

Ejemplo 23 (Referencia)

Los compuestos del título que tienen los siguientes valores de propiedades físicas se obtuvieron realizando los mismos procedimientos que los del Ejemplo de referencia 26 → Ejemplo 1, excepto que el ácido fenilborónico se reemplazó con un ácido borónico correspondiente.

Ejemplo 23-1 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-((2'R,4S)-6-(ciclopropilcarbonil)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il)carbonil]amino)fenil]butanoico

CCF: Fr 0,41 (diclorometano:metanol = 9:1);
RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,02-1,38, 1,67-1,83, 2,06-2,38, 2,45-2,78, 4,33-4,45, 4,53-4,67, 6,89, 7,19, 7,25-7,30, 7,87, 7,98, 8,88, 9,85.

Ejemplo 23-2 (Referencia): Ácido 4-[2-((2'R,4S)-6-acetil-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il)carbonil]amino)-4-cianofenil]butanoico

CCF: Fr 0,40 (diclorometano:metanol = 9:1);
RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,20-1,31, 1,70-1,85, 2,05-2,20, 2,23-2,33, 2,44-2,83, 4,33-4,45, 4,53-4,65, 6,85, 7,20, 7,28, 7,70, 8,06, 8,89, 9,83.

Ejemplo de referencia 27: 4-(4-Ciano-2-((2'R,4S)-6-(metanosulfonyl)-2,3-dihidroespiro[1-benzopiran-4,1'-ciclopropano]-2'-carbonil]amino)fenil)butanoato de etilo

En una atmósfera de argón, se añadió hidróxido sódico (2,3 mg) a una solución de 2 ml de DMSO de L-prolina (7 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla de reacción resultante, se le añadieron el compuesto (40 mg) producido en el Ejemplo de referencia 10, yoduro de cobre (11 mg) y metanosulfinato sódico (37 mg) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h usando un reactor de microondas (Biotage, Ltd.). La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (dispositivo de autopurificación de Yamazen) para obtener el compuesto del título (33 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Fr 0,58 (hexano:acetato de etilo = 1:3);
RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,13, 1,66-1,80, 1,91, 2,20-2,45, 2,53-2,64, 2,67, 3,01, 3,45-3,60, 3,73-3,86, 4,11-4,20, 4,40, 6,96, 7,20, 7,30, 7,40, 7,63, 8,71, 9,44.

Ejemplo 24 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-((2'R,4S)-6-(metilsulfonyl)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il)carbonil]amino)fenil]butanoico

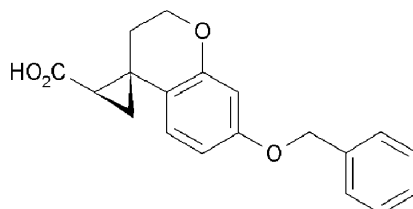
El compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas se obtuvo realizando los mismos procedimientos que los del Ejemplo 1 usando el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 27, en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 12.

CCF: Fr 0,42 (diclorometano:metanol = 9:1);
RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,53-1,64, 1,72, 1,80-1,87, 2,08-2,29, 2,35-2,74, 3,18, 4,05-4,20, 4,32-4,44, 7,02, 7,40, 7,42, 7,57, 7,64, 7,87, 9,95, 12,10.

Ejemplo 25 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-((2'R,4S)-6-(ciclopropilsulfonyl)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il)carbonil]amino)fenil]butanoico

El compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas se obtuvo realizando los mismos procedimientos que los del Ejemplo de referencia 27 → Ejemplo 1, usando ciclopropanosulfinato sódico en lugar de metanosulfinato sódico.

CCF: Fr 0,40 (diclorometano:metanol = 9:1);
RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,00-1,15, 1,20-1,43, 1,60-1,82, 2,09-2,35, 2,38-2,60, 2,63-2,75, 3,39, 4,35, 4,57, 6,95, 7,20, 7,29, 7,59, 7,71, 8,90, 9,64.

Ejemplo de referencia 28: Ácido (2'R,4S)-7-(benciloxi)-2,3-dihidroespiro[1-benzopiran-4,1'-ciclopropano]-2'-carboxílico

El compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas se obtuvo realizando los mismos

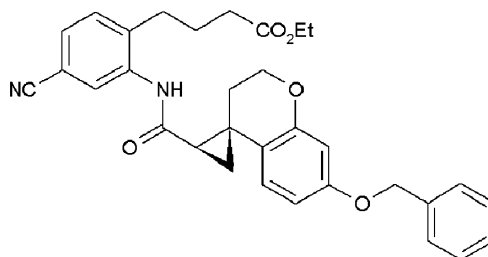
procedimientos que los del Ejemplo de referencia 1 → Ejemplo de referencia 2 → Ejemplo de referencia 3, usando 7-(benciloxi)-2,3-dihidro-4H-cromen-4-ona en lugar de 4-cromanona.

CCF: Fr 0,21 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,53-1,70, 2,07, 2,20, 4,20-4,09, 4,23-4,33, 5,01, 6,46, 6,52, 6,60, 7,27-7,44.

5 tiempo de retención de HPLC: 12,2 min (CHIRALPAK IC 4,6 mm × 250 mm hexano:acetato de etilo:ácido fórmico = 97:3:1).

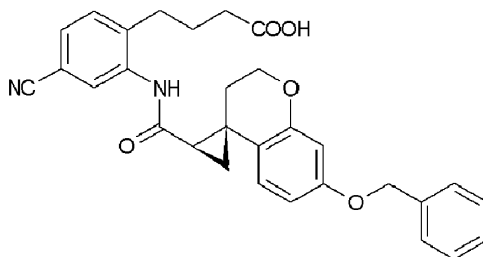
10 Ejemplo de referencia 29: 4-(2-((2'R,4S)-7-(Benciloxi)-2,3-dihidroespiro[1-benzopiran-4,1'-ciclopropano]-2'-carbonil]amino)-4-cianofenil)butanoato de etilo



15 El compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas se obtuvo realizando los mismos procedimientos que los del Ejemplo de referencia 10 usando el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 28, en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 6.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,13, 1,54-1,61, 1,64-1,81, 2,22, 2,37-2,45, 2,51-2,66, 3,55-3,68, 3,72-3,86, 4,03, 4,16, 4,22-4,32, 4,99, 6,42-6,51, 6,73, 7,18, 7,28, 7,29-7,44, 8,72, 9,28.

20 Ejemplo 26 (Referencia): Ácido 4-[2-((2'R,4S)-7-(benciloxi)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropano]-2'-il]carbonil]amino)-4-cianofenil]butanoico

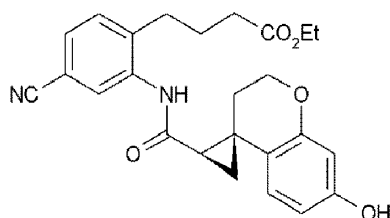


25 El compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas se obtuvo realizando los mismos procedimientos que los del Ejemplo 1 usando el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 29, en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 12.

CCF: Fr 0,42 (diclorometano:metanol = 9:1);

30 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,58, 1,68-1,84, 2,10-2,20, 2,36, 2,46, 2,50-2,75, 4,03-4,16, 4,20-4,32, 5,02, 6,48, 6,54, 6,71, 7,20, 7,27-7,45, 8,54, 8,82.

Ejemplo de referencia 30: 4-(4-Ciano-2-((2'R,4S)-7-hidroxi-2,3-dihidroespiro[1-benzopiran-4,1'-ciclopropano]-2'-carbonil]amino)fenil)butanoato de etilo



35 Se añadió ASCA-2 (nombre comercial, 50 % húmedo, 300 mg) a una solución mezcla del compuesto (650 mg) producido en el Ejemplo de referencia 29 en etanol (50 ml) y acetato de etilo (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 h en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró usando Celite (nombre comercial) y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (dispositivo de autopurificación de Yamazen) y después se lavó con *tert*-butil metil éter y hexano para obtener el compuesto del título (368 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Fr 0,28 (hexano:acetato de etilo = 1:1);
 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,16, 1,55-1,62, 1,66-1,80, 2,16-2,25, 2,38-2,47, 2,52-2,66, 3,60-3,73, 3,76-3,87, 4,04-4,15, 4,22-4,32, 4,63, 6,28-6,37, 6,69, 7,18, 7,28, 8,71, 9,28.

5 Ejemplo 27 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-7-(3-piridinil)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico

El compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas se obtuvo realizando los mismos procedimientos que los del Ejemplo de referencia 23 → Ejemplo de referencia 15 → Ejemplo 1 usando el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 30 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 20, usando ácido piridin-3-borónico en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico.

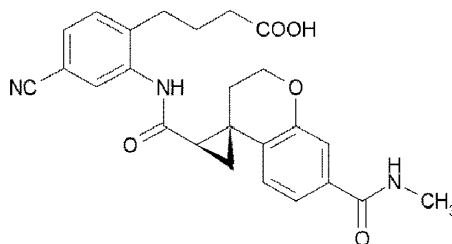
CCF: Fr 0,39 (diclorometano:metanol = 9:1);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,55-1,63, 1,65-1,80, 2,09-2,18, 2,21, 2,40-2,47, 2,53-2,77, 4,04-4,16, 4,28-4,38, 7,05, 7,15, 7,25, 7,41, 7,43-7,50, 7,57, 7,88, 8,02-8,08, 8,55, 8,85, 9,90, 12,10.

Ejemplo 28

Los compuestos del título que tienen los siguientes valores de propiedad física se obtuvieron realizando los mismos procedimientos que los del Ejemplo de referencia 23 → Ejemplo de referencia 24 → Ejemplo de referencia 12 → Ejemplo 1 usando el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 30 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 20, usando clorhidrato de metilamina o 2-metoxietilamina.

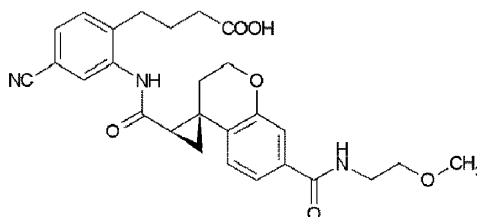
25 Ejemplo 28-1: ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-7-(metilcarbamoil)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico



CCF: Fr 0,40 (diclorometano:metanol = 9:1);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,56, 1,63-1,80, 2,02-2,15, 2,20, 2,42, 2,57-2,69, 2,74, 4,01-4,13, 4,23-4,37, 6,99, 7,24, 7,36, 7,40, 7,56, 7,86, 8,34, 9,89, 12,11.

30 Ejemplo 28-2: ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-7-[(2-metoxietil)carbamoil]-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico



CCF: Fr 0,40 (diclorometano:metanol = 9:1);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,63-1,89, 2,00-2,13, 2,25-2,47, 2,48-2,73, 2,78-2,93, 3,24-3,39, 3,51, 3,55-3,65, 3,85-4,06, 6,68, 6,79, 7,06, 7,20, 7,29, 7,98, 8,78, 9,84.

40 Ejemplo 29 (Referencia): Ácido 4-[2-(((2'R,4S)-6-(benciloxi)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)-4-cianofenil]butanoico

El compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas se obtuvo realizando los mismos procedimientos que los del Ejemplo de referencia 1 → Ejemplo de referencia 2 Ejemplo de referencia 3 → Ejemplo de referencia 4 → Ejemplo de referencia 6 → Ejemplo de referencia 10 → Ejemplo 1, usando 6-(benciloxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona en lugar de 4-cromanona, usando yodoetano en lugar de yodometano.

CCF: Fr 0,47 (diclorometano:metanol = 9:1);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,46-1,55, 1,62-1,80, 2,12-2,18, 2,43-2,48, 2,51-2,76, 4,18-4,26, 4,95-5,07, 6,62, 6,75-6,80, 7,18, 7,28, 7,31-7,45, 8,68, 9,14.

Ejemplo de referencia 31: 4-(4-Ciano-2-((2'R,4S)-6-hidroxi-2,3-dihidroespiro[1-benzopiran-4,1'-ciclopropano]-2'-carbonil]amino)fenil)butanoato de etilo

5 El compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas se obtuvo realizando los mismos procedimientos que los del Ejemplo de referencia 1 → Ejemplo de referencia 2 → Ejemplo de referencia 3 → Ejemplo de referencia 4 → Ejemplo de referencia 6 → Ejemplo de referencia 10 → Ejemplo de referencia 30, usando 6-(benciloxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona en lugar de 4-cromanona.

10 CCF: Fr 0,66 (hexano:acetato de etilo = 1:2);
 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,16, 1,52-1,58, 1,66-1,83, 2,21, 2,41, 2,55-2,73, 3,65-3,78, 3,84-3,98, 4,02-4,13, 4,17-4,27, 4,54, 6,33, 6,55, 6,68, 7,19, 7,28, 8,74, 9,38.

Ejemplo 30 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-((2'R,4S)-6-hidroxi-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropano]-2'-il]carbonil]amino)fenil]butanoico

15 El compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas se obtuvo realizando los mismos procedimientos que los del Ejemplo 1, usando el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 31 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 12.

20 CCF: Fr 0,38 (diclorometano:metanol = 9:1);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 1,55-1,70, 1,77-1,90, 2,11-2,20, 2,33, 2,40-2,48, 2,67-2,78, 4,04-4,15, 4,17-4,26, 6,28, 6,53, 6,64, 7,41, 7,48, 7,90.

Ejemplo 31 (Referencia)

25 Los compuestos del título que tienen los siguientes valores de propiedades físicas se obtuvieron realizando los mismos procedimientos que los del Ejemplo de referencia 21 → Ejemplo 1, usando el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 31 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 20, usando 2-oxazolemecanol o metanol en lugar de (1-metilpirazol-4-il)metanol.

Ejemplo 31-1 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-((2'R,4S)-6-(1,3-oxazol-2-ilmetoxi)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropano]-2'-il]carbonil]amino)fenil]butanoico

35 CCF: Fr 0,45 (diclorometano:metanol = 9:1);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 1,58-1,76, 1,77-1,90, 2,09-2,21, 2,33, 2,47, 2,72, 4,08-4,17, 4,18-4,29, 5,11, 6,53, 6,70, 6,77, 7,21, 7,42, 7,48, 7,92, 7,96.

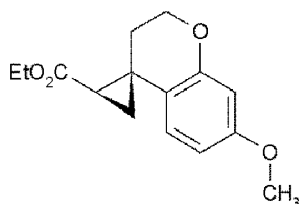
Ejemplo 31-2 (Referencia): Ácido 4-(4-ciano-2-((2'R,4S)-6-metoxi-2,3-dihidroespiro[1-benzopiran-4,1'-ciclopropano]-2'-carbonil]amino)fenil)butanoico

40 CCF: Fr 0,35 (acetato de etilo);
 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,50-1,56, 1,65-1,80, 2,00-2,09, 2,20, 2,35-2,47, 2,55-2,60, 2,61-2,69, 2,70-2,75, 3,69, 3,92-4,04, 4,15-4,26, 6,43, 6,71, 7,40, 7,56, 7,85, 9,86, 12,11.

Ejemplo 32 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-((2'R,4S)-7-(1,3-oxazol-2-ilmetoxi)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropano]-2'-il]carbonil]amino)fenil]butanoico

50 El compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas se obtuvo realizando los mismos procedimientos que los del Ejemplo de referencia 21 → Ejemplo 1, usando el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 30 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 20, usando 2-oxazolemecanol en lugar de (1-metilpirazol-4-il)metanol.

55 CCF: Fr 0,47 (diclorometano:metanol = 9:1);
 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,58-1,68, 1,68-1,80, 2,03-2,15, 2,18-2,46, 2,41-2,50, 2,50-2,63, 2,64-2,83, 4,00-4,13, 4,20-4,31, 5,05, 5,17, 6,33, 6,48, 6,63, 7,10, 7,20, 7,28, 7,73, 8,62, 8,91.

Ejemplo de referencia 32: (2'R,4S)-7-Metoxi-2,3-dihidroespiro[1-benzopiran-4,1'-ciclopropano]-2'-carboxilato de etilo

Se realizaron los mismos procedimientos que los del Ejemplo de referencia 4 usando el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 28 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 3. usando yodoetano en lugar de yodometano. Se añadió hidróxido de paladio/ carbono (10 % húmedo, 0,2 g) a una solución de 5 ml de acetato de etilo del compuesto resultante (2,1 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró usando Celite (nombre comercial) y después el filtrado se concentró a presión reducida. Después de añadir carbonato potásico (1,46 g) a una solución de 5 ml de DMF del residuo resultante (1,31 g), se añadió gota a gota yodometano (1,5 g) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con una solución mezcla de hexano-acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,38 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

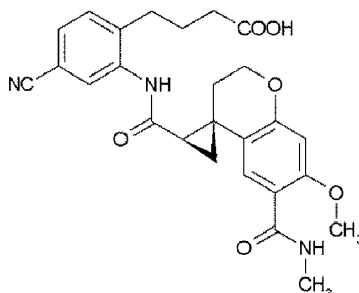
CCF: Fr 0,69 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,25, 1,55-1,60, 2,05, 2,13-2,20, 3,75, 4,05-4,20, 4,23-4,31, 6,38, 6,45, 6,59.

Ejemplo 33 (Referencia)

Los compuestos del título que tienen los siguientes valores de propiedad física se obtuvieron realizando los mismos procedimientos que los del Ejemplo de referencia 5 → Ejemplo de referencia 6 → Ejemplo de referencia 10 → Ejemplo de referencia 11 → Ejemplo de referencia 12 → Ejemplo 1, usando el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 32 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 4, usando clorhidrato de metilamina o un compuesto de amina correspondiente.

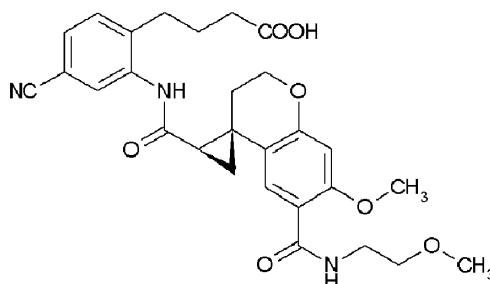
Ejemplo 33-1 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-7-metoxi-6-(metilcarbamoil)-2,3-dihidroespirocromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il)carbonil)amino)fenil]butanoico



CCF: Fr 0,39 (diclorometano:metanol = 9:1);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,42-1,60, 1,65-1,79, 2,00-2,29, 2,32-2,74, 2,77, 3,83, 4,05-4,17, 4,24-4,38, 6,54, 7,35-7,45, 7,55, 7,89, 7,98, 9,88, 12,12.

Ejemplo 33-2 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-7-metoxi-6-[(2-metoxietil)carbamoil]-2,3-dihidroespirocromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il)carbonil)aminofenil]butanoico



CCF: Fr 0,39 (diclorometano:metanol = 9:1);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,46-1,60, 1,64-1,81, 2,00-2,29, 2,36-2,76, 3,27, 3,38-3,48, 3,85, 4,06-4,18, 4,25-4,36, 6,56, 7,40, 7,41, 7,55, 7,89, 8,09, 9,87, 12,10.

Ejemplo 33-3 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(etilcarbamoil)-7-metoxi-2,3-dihidroespirocromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il)carbonil)amino)fenil]butanoico

CCF: Fr 0,54 (hexano:acetato de etilo = 1:3);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,09, 1,47-1,58, 1,65-1,78, 2,04-2,23, 2,47, 2,60-2,69, 3,21-3,30, 3,84, 4,11, 4,30, 6,54, 7,35-7,44, 7,56, 7,89, 8,04, 9,88, 12,11.

Ejemplo 33-4 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-7-metoxi-6-(propilcarbamoil)-2,3-dihidroespirocromeno-

4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil}amino)fenil]butanoico

CCF: Fr 0,70 (hexano:acetato de etilo = 1:3);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 0,87, 1,41-1,58, 1,63-1,76, 2,00-2,23, 2,43, 2,59-2,70, 3,13-3,28, 3,84, 4,11, 4,29, 6,55, 7,32-7,42, 7,56, 7,90, 8,02, 9,88, 12,11.Ejemplo 33-5 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(isopropilcarbamoil)-7-metoxi-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil}amino)fenil]butanoico

CCF: Fr 0,68 (hexano:acetato de etilo = 1:3);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,14, 1,46-1,58, 1,63-1,78, 2,01-2,22, 2,46, 2,58-2,69, 3,84, 3,97-4,16, 4,31, 6,55, 7,34-7,43, 7,56, 7,74, 7,89, 9,87, 12,09.Ejemplo 34 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-7-metoxi-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil}amino)fenil]butanoico

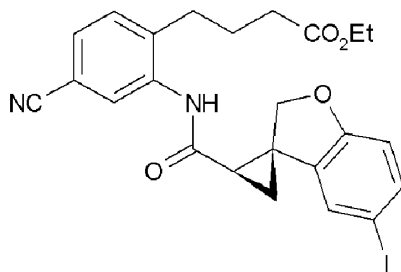
El compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas se obtuvo realizando los mismos procedimientos que los del Ejemplo de referencia 5 → Ejemplo de referencia 6 → Ejemplo de referencia 10 → Ejemplo de referencia 11 → Ejemplo de referencia 13 → Ejemplo 1, usando el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 32 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 4.

CCF: Fr 0,38 (diclorometano:metanol = 9:1);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,16-1,27, 1,50-1,58, 1,66-1,85, 2,09-2,30, 2,42-2,83, 3,46, 3,85, 4,35, 4,55, 6,48, 7,19, 7,27, 7,68, 8,88, 9,90.Ejemplo 35 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(4-morfolinil)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil}amino)fenil]butanoico

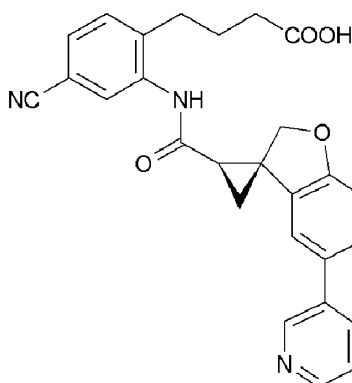
Se añadieron carbonato de cesio (129 mg), [(2-diclorohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]cloruro de paladio (II) (9 mg) y morfolina (34 mg) a una solución de 1 ml de DMF del compuesto (72 mg) producido en el Ejemplo de referencia 10 y la mezcla se agitó a 110 °C durante 1 h usando un reactor de microondas (Biotage, Ltd.). Se vertió una solución acuosa de carbonato potásico en la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (dispositivo de autopurificación de Yamazen) para obtener un éster etílico (46 mg). El compuesto del título se obtuvo realizando la misma reacción que en el Ejemplo 1 usando el éster etílico resultante, en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 12.

CCF: Fr 0,36 (diclorometano:metanol = 9:1);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,45-1,55, 1,62-1,80, 2,00-2,10, 2,16-2,26, 2,32-2,77, 2,89-3,06, 3,65-3,78, 3,90-4,05, 4,13-4,26, 6,39, 6,67, 6,74, 7,40, 7,56, 7,84, 9,87, 12,08.Ejemplo de referencia 33: 4-(4-Ciano-2-(((2'R,3S)-5-yodo-2H-espiro[1-benzofuran-3,1'-ciclopropano]-2'-carbonil}amino)fenil]butanoato de etilo

El compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas se obtuvo realizando los mismos procedimientos que los del Ejemplo de referencia 1 → Ejemplo de referencia 2 → Ejemplo de referencia 3 → Ejemplo de referencia 4 → Ejemplo de referencia 5 → Ejemplo de referencia 6 → Ejemplo de referencia 10, usando 3-coumaranona en lugar de 4-cromanona, usando yodoetano en lugar de yodometano.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,32, 1,57, 1,66-1,82, 2,36-2,70, 2,79, 3,95-4,22, 4,70, 6,60, 7,02, 7,20, 7,24-7,32, 7,38, 8,74, 9,40.Ejemplo 36 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,3S)-5-(3-piridinil)-2H-espiro[1-benzofuran-3,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil}amino)fenil]butanoico



El compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas se obtuvo realizando los mismos procedimientos que los del Ejemplo de referencia 15 → Ejemplo 1 usando el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 33 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 10, usando ácido piridin-3-borónico en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico.

CCF: Fr 0,42 (diclorometano:metanol = 9:1);

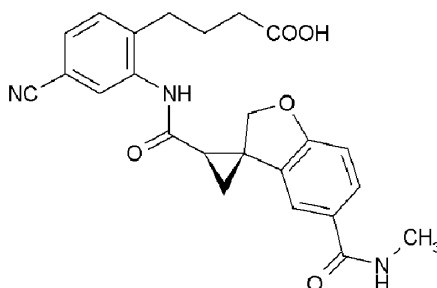
RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,06, 1,62-1,92, 2,58, 2,78, 2,94, 4,85, 6,47, 6,87, 7,01-7,40, 8,41, 8,61, 8,79, 9,75.

10 Ejemplo 37 (Referencia)

Los compuestos del título que tienen los siguientes valores de propiedades físicas se obtuvieron realizando los mismos procedimientos que los del Ejemplo de referencia 11 → Ejemplo de referencia 12 → Ejemplo 1, usando el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 33 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 10, usando clorhidrato de metilamina o 2-metoxietilamina.

Ejemplo 37-1 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,3S)-5-(metilcarbamoil)-2H-espiro[1-benzofuran-3,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico

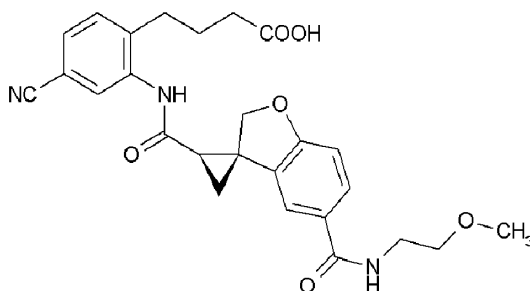
[Chem. 117]



CCF: Fr 0,47 (diclorometano:metanol = 9:1);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,57, 1,61-1,86, 2,30-2,73, 3,02, 3,22, 4,59, 4,73, 6,18, 6,76, 7,18, 7,20-7,32, 7,59, 8,70, 9,51.

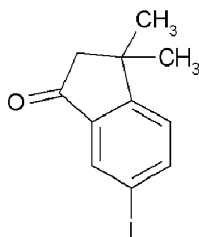
Ejemplo 37-2 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,3S)-5-[(2-metoxietil)carbamoil]-2H-espiro[1-benzofuran-3,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico



CCF: Fr 0,57 (diclorometano:metanol = 9:1);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,58, 1,60-1,85, 2,30-2,75, 3,19, 3,41, 3,50-3,73, 4,61, 4,74, 6,47-6,62, 6,77, 7,19, 7,21-7,40, 7,56, 8,72, 9,47.

Ejemplo de referencia 34: 6-yodo-33-dimetil-23-dihidro-1H-inden-1-ona

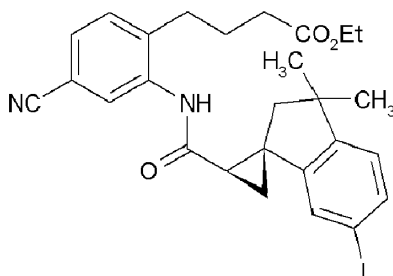


5 Se añadió gota a gota una solución acuosa de nitrito sódico (4,5 mol/l, 4 ml) en una solución acuosa de ácido clorhídrico (5 mol/l, 15 ml) de 6-amino-3,3-dimetil-indan-1-ona (2,1 g) en enfriamiento con hielo, y después, la mezcla se agitó durante 30 min. Después de constatar la desaparición de las materias primas, se añadió gota a gota una solución acuosa de yoduro potásico (4 mol/l, 6 ml) en la mezcla en enfriamiento con hielo. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h después de añadir acetonitrilo (20 ml). Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción en enfriamiento con hielo, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (2,66 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

15 CCF: Fr 0,86 (hexano:acetato de etilo = 1:1);
RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,38-1,44, 2,59, 7,25-7,30, 7,90, 8,03.

Ejemplo de referencia 35: 4-(4-Ciano-2-((1S,2R)-6'-yodo-3',3'-dimetil-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-indeno]-2-carbonil]amino)fenil)butanoato de etilo

20



25 El compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas se obtuvo realizando los mismos procedimientos que los del Ejemplo de referencia 1 → Ejemplo de referencia 2 → Ejemplo de referencia 3 → Ejemplo de referencia 10, usando el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 34 en lugar de 4-cromanona.
RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,14-1,35, 1,44, 1,64-1,79, 1,79-1,88, 2,17, 2,28-2,50, 2,50-2,71, 3,83, 4,05, 6,91, 7,11, 7,19, 7,22-7,31, 7,45-7,53, 8,79, 9,28.

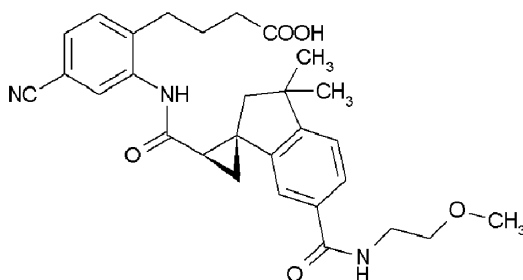
Ejemplo 38 (Referencia)

30

Los compuestos del título que tienen los siguientes valores de propiedades físicas se obtuvieron realizando los mismos procedimientos que los del Ejemplo de referencia 11 → Ejemplo de referencia 12 → Ejemplo 1, usando el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 35 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 10, usando clorhidrato de metilamina o 2-metoxietilamina.

35

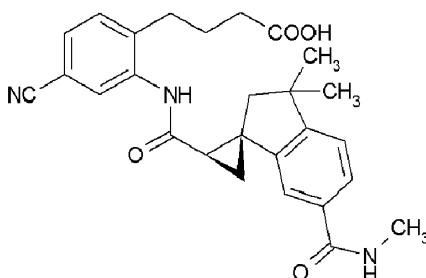
Ejemplo 38-1 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-((1S,2R)-6'-[(2-metoxietil)carbamoil]-3',3'-dimetil-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-inden]-2-il]carbonil]amino)fenil]butanoico



40 CCF: Fr 0,64 (acetato de etilo:metanol = 9:1);

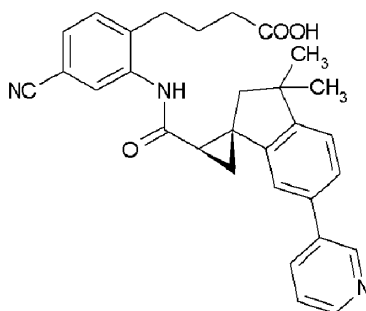
RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,28-1,40, 1,72, 1,86, 2,01-2,10, 2,14-2,23, 2,63, 3,16, 3,40, 3,53-3,81, 6,64, 7,17, 7,22-7,31, 7,33-7,44, 7,70, 8,82, 9,51.

5 Ejemplo 38-2 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((1S,2R)-3',3'-dimetil-6'-(metilcarbamoyl)-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-inden]-2-il]carbonil)amino)fenil]butanoico



10 CCF: Fr 0,55 (acetato de etilo:metanol = 9:1);
RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,29-1,42, 1,63-1,80, 1,83-1,90, 1,98-2,11, 2,11-2,24, 2,32-2,56, 2,57-2,69, 3,04, 3,19, 6,24, 7,11-7,19, 7,21-7,34, 7,72, 8,82, 9,57.

Ejemplo 39 (Referencia): Ácido 4-[4-ciano-2-(((1S,2R)-3',3'-dimetil-6'-(3-piridinil)-2',3'-dihidrosipro[ciclopropano-1,1'-inden]-2-il]carbonil)amino)fenil]butanoico



15 El compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas se obtuvo realizando los mismos procedimientos que los del Ejemplo de referencia 15 → Ejemplo 1 usando el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 35 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 10, usando ácido piridin-3-borónico en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico.

20 CCF: Fr 0,62 (acetato de etilo:metanol = 9:1);
RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,59, 1,27-1,43, 1,55-1,69, 1,79, 2,18-2,38, 2,52-2,64, 2,64-2,91, 6,53, 7,16-7,35, 7,54, 8,39-8,50, 8,75-8,84, 9,35.

25 Ejemplos farmacológicos:

30 Ejemplo farmacológico 1: Experimento de medición de actividad antagonista de EP₄ usando células que expresan subtipos de receptores prostanoides

35 Se prepararon células CHO que expresan subtipos de receptor EP₄ de rata de acuerdo con los métodos de Nishigaki *et al.* (Documento No de Patente 4) y se usaron para experimentos. Las células subconfluentes cultivadas se separaron y se suspendieron en un medio de ensayo (MEM que contenía IBMX 1 mmol/l, HSA al 1 %) a una concentración de 1 × 10⁶ células/ml. Para iniciar la reacción, se añadió PGE₂ a la suspensión celular (25 μl) en una concentración final de 10 nmol/l, ya sea solo o como solución de PGE₂ 25 μl que contiene un compuesto de prueba. Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, la cantidad de AMPc en las células se cuantificó de acuerdo con el método de las descripciones del kit de ensayo de AMPc (CISBIO).

40 El efecto antagonista (valor de CI₅₀) del compuesto de prueba se calculó como un valor que representa una tasa de inhibición contra una reacción con PGE₂ solo a 10 nM, una concentración que produce un efecto productor de AMPc submáximo.

45 Como resultado, se demostró que los compuestos usados para la presente invención tienen una fuerte actividad antagonista del receptor EP₄. Por ejemplo, los valores de CI₅₀ de algunos de los compuestos usados para la presente invención y de otros compuestos de fórmula (I) fueron como se muestran en la Tabla 1 a continuación. La actividad antagonista del receptor EP₄ del Ejemplo 8-128 del Documento de Patente 2 fue muy débil, 2.800 nM.

[Tabla 1]

Ejemplo	Actividad antagonista de EP4 (CI ₅₀ , nM)	Ejemplo	Actividad antagonista de EP4 (CI ₅₀ , nM)	Ejemplo	Actividad antagonista de EP4 (CI ₅₀ , nM)
1	2,5	2-41	3,4	10-5	4,1
2-2	5,3	2-43	3,6	10-9	6,7
2-3	3,5	2-44	2,5	18-1	1,2
2-4	3,3	2-45	8,3	18-2	3,0
2-5	1,3	2-46	3,0	18-3	2,7
2-9	4,5	3	2,7	20-1	8,5
2-10	4,0	5	2,8	20-2	1,6
2-13	7,8	7-1	17	20-5	9,5
2-14	4,5	7-3	3,8	28-1	6,4
2-23	4,5	7-4	2,4	28-2	6,9
2-29	2,5	7-10	8,6	33-1	10
2-32	3,7	7-13	3,5	33-2	8,4
2-33	9,7	7-16	5,7	36	4,5
2-36	5,4	7-17	6,1	37-1	7,2
2-37	3,4	7-19	4,5	37-2	6,2
2-38	4,7	7-21	10	38-1	5,4
2-39	3,4	10-3	5,7	38-2	4,3
2-40	7,2	10-4	3,5	39	5,7

5 La siguiente prueba se llevó a cabo usando ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(isopropilcarbamoil)-2,3-dihidroespiro[cromen-4,1'-ciclopropano]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico (el compuesto del Ejemplo 2-13) como antagonista del receptor EP₄ representado por la fórmula (I).

Ejemplo farmacológico 2-1: Efecto de la terapia de combinación con el Compuesto del Ejemplo 2-13 y el anticuerpo anti-PD-1 de ratón en un modelo de aloinjerto de la línea celular de cáncer colorrectal MC38 de ratón

10 Se evaluó el efecto de la terapia de combinación con el compuesto del Ejemplo 2-13 y un anticuerpo anti-PD-1 de ratón en un modelo de aloinjerto de una línea celular de cáncer colorrectal de ratón, MC38 (Cancer Res. (1975), 35(9), p2434-9). Las células MC38 se cultivaron en un medio DMEM que contenía FBS al 10 % en volumen, 100 unidades/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomina en una incubadora de CO₂. El día del trasplante, se retiró el sobrenadante del cultivo y después se lavaron las células MC38 con PBS y se recogieron. Las células MC38 recolectadas se suspendieron en PBS y se usaron como células de trasplante. Bajo anestesia, se trasplantaron subcutáneamente 200.000 células de trasplante en las regiones abdominales laterales derechas de ratones C57BL/6 hembra. El día 7 después del trasplante, los ratones se dividieron en cuatro grupos de un grupo de vehículo, un grupo de terapia única de compuesto del Ejemplo 2-13, un grupo de terapia única con anticuerpo anti-PD-1 de ratón y un grupo de terapia de combinación (el compuesto del Ejemplo 2-13 y el anticuerpo anti-PD-1 de ratón), conteniendo cada uno 10 individuos. El compuesto del Ejemplo 2-13 se administró repetidamente por vía oral a los ratones del grupo de terapia única con compuesto del Ejemplo 2-13 y al grupo de terapia de combinación a 3 mg/kg, una vez el día 7 después del trasplante y dos veces al día desde el día 8 después del trasplante hasta el día 28 después del trasplante. El anticuerpo anti-PD-1 de ratón se administró por vía intraperitoneal a los ratones del grupo de terapia única con anticuerpo anti-PD-1 de ratón y al grupo de terapia de combinación a una dosis de 20 mg/kg el día 7 después del trasplante y a una dosis de 10 mg/kg el día 13 y el día 19 después del trasplante. Se administró repetidamente por vía oral agua destilada a los ratones del grupo de vehículo y al grupo de anticuerpos anti-PD-1 de ratón durante el mismo periodo que el del compuesto del Ejemplo 2-13. Se administró PBS por vía intraperitoneal a los ratones del grupo de vehículo y al grupo del compuesto del Ejemplo 2-13 en los mismos tiempos que los del anticuerpo anti-PD-1 de ratón. Los volúmenes tumorales (mm³) se calcularon mediante la siguiente ecuación a partir de las longitudes de los tumores a lo largo del eje menor y el eje mayor que se midieron usando un calibre digital.

$$\text{Volumen del tumor} = [(\text{eje menor})^2 \times \text{eje mayor}] / 2$$

35 Los cambios en los volúmenes tumorales de los grupos con el tiempo se muestran en la FIGURA 1. Los resultados de los casos en los que desapareció el tumor se muestran en la Tabla 2.

[Tabla 2]

Grupo de administración	Casos de desaparición del tumor/Casos
Vehículo	0/10
Compuesto del Ejemplo 2-13	0/10
Anticuerpo anti-PD-1 de ratón	3/10
Terapia de combinación con el compuesto del Ejemplo 2-13 y anticuerpo anti-PD-1 de ratón	8/10

Los resultados anteriores muestran que el compuesto del Ejemplo 2-13 inhibió el crecimiento del tumor solo y además inhibió fuertemente el crecimiento del tumor cuando se usó en combinación con el anticuerpo anti-PD-1 de ratón.

Ejemplo farmacológico 2-2: Efecto de la terapia de combinación con el Compuesto del Ejemplo 2-2 y el anticuerpo anti-PD-1 de ratón en un modelo de aloinjerto de la línea celular de cáncer colorrectal MC38 de ratón

Se evaluó el efecto de la terapia de combinación con el compuesto del Ejemplo 2-2 y un anticuerpo anti-PD-1 de ratón en un modelo de aloinjerto de una línea celular de cáncer colorrectal de ratón, MC38 (Cancer Res. (1975), 35(9), p2434-9). Las células MC38 se cultivaron en un medio DMEM que contenía FBS al 10 % en volumen, 100 unidades/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomycin en una incubadora de CO₂. El día del trasplante, se retiró el sobrenadante del cultivo y después se lavaron las células MC38 con PBS y se recogieron. Las células MC38 recolectadas se suspendieron en PBS y se usaron como células de trasplante. Bajo anestesia, se trasplantaron subcutáneamente 1.000.000 células de trasplante en las regiones abdominales laterales derechas de ratones C57BL/6 hembra. El día 8 después del trasplante, los ratones se dividieron en cuatro grupos de un grupo de vehículo, un grupo de terapia única de compuesto del Ejemplo 2-2, un grupo de terapia única con anticuerpo anti-PD-1 de ratón y un grupo de terapia de combinación (el compuesto del Ejemplo 2-2 y el anticuerpo anti-PD-1 de ratón), conteniendo cada uno 10 individuos. El compuesto del Ejemplo 2-2 se administró repetidamente por vía oral a los ratones del grupo de terapia única con compuesto del Ejemplo 2-2 y al grupo de terapia de combinación a 3 mg/kg dos veces al día desde el día 8 después del trasplante hasta el día 24 después del trasplante. El anticuerpo anti-PD-1 de ratón se administró por vía intraperitoneal a los ratones del grupo de terapia única con anticuerpo anti-PD-1 de ratón y al grupo de terapia de combinación a una dosis de 20 mg/kg el día 8 después del trasplante y a una dosis de 10 mg/kg el día 14 y el día 20 después del trasplante. Se administró repetidamente por vía oral agua destilada a los ratones del grupo de vehículo y al grupo de anticuerpos anti-PD-1 de ratón durante el mismo período que el del compuesto del Ejemplo 2-2. Se administró PBS por vía intraperitoneal a los ratones del grupo de vehículo y al grupo del compuesto del Ejemplo 2-2 en los mismos tiempos que los del anticuerpo anti-PD-1 de ratón. Los volúmenes tumorales (mm³) se calcularon mediante la siguiente ecuación a partir de las longitudes de los tumores a lo largo del eje menor y el eje mayor que se midieron usando un calibre digital.

$$\text{Volumen del tumor} = [(\text{eje menor})^2 \times \text{eje mayor}] / 2$$

Los cambios en los volúmenes tumorales de los grupos con el tiempo se muestran en la FIGURA 2. Los resultados muestran que el compuesto del Ejemplo 2-2 inhibió el crecimiento del tumor solo y además inhibió fuertemente el crecimiento del tumor cuando se usó en combinación con el anticuerpo anti-PD-1 de ratón.

Ejemplo farmacológico 3: Efecto de la terapia de combinación con el Compuesto del Ejemplo 2-13 y el anticuerpo anti-CTLA-4 de ratón en un modelo de aloinjerto de la línea celular de cáncer colorrectal MC38 de ratón

Se evaluó el efecto de la terapia de combinación con el compuesto del Ejemplo 2-13 y un anticuerpo anti-CTLA-4 de ratón en un modelo de aloinjerto de una línea celular de cáncer colorrectal de ratón, MC38. Las células MC38 se cultivaron usando un medio DMEM que contenía FBS al 10 % en volumen, Glutamax 2 mmol/l, 100 unidades/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomycin en una incubadora de CO₂. El día del trasplante, se retiró el sobrenadante del cultivo y después se lavaron las células MC38 con PBS y se recogieron. Las células MC38 recolectadas se suspendieron en PBS y se usaron como células de trasplante. Bajo anestesia, se trasplantaron subcutáneamente 1.000.000 células de trasplante en las regiones abdominales laterales derechas de ratones C57BL/6 hembra. El día 7 después del trasplante, los ratones se dividieron en cuatro grupos de un grupo de vehículo, un grupo de terapia única de compuesto del Ejemplo 2-13, un grupo de terapia única con anticuerpo anti-CTLA-4 de ratón y un grupo de terapia de combinación (el compuesto del Ejemplo 2-13 y el anticuerpo anti-CTLA-4 de ratón), conteniendo cada uno 15 individuos. El compuesto del Ejemplo 2-13 se administró repetidamente por vía oral a los ratones del grupo de terapia única con compuesto del Ejemplo 2-13 y al grupo de terapia de combinación a 5 mg/kg dos veces al día desde el día 7 después del trasplante hasta el día 28 después del trasplante. El anticuerpo anti-CTLA-4 de ratón se administró por vía intraperitoneal a los ratones del grupo de terapia única con anticuerpo anti-CTLA-4 de ratón y al grupo de terapia de combinación a una dosis de 10 mg/kg el día 7, el día 10, el día 14 y el día 17 después del trasplante. Se administró repetidamente por vía oral agua destilada a los ratones del grupo de vehículo y al grupo de anticuerpos anti-CTLA-4 de ratón durante el mismo período que el del compuesto del Ejemplo 2-13. Se administró por vía intraperitoneal un anticuerpo IgG1 de ratón a los ratones del grupo de vehículo en los mismos tiempos que los del anticuerpo anti-CTLA-4. Los volúmenes tumorales (mm³) se calcularon mediante la siguiente ecuación a partir de las longitudes de los tumores a lo largo del eje menor y el eje mayor y la altura del tumor que se midieron usando un calibre digital.

$$\text{Volumen del tumor} = \text{eje menor} \times \text{eje mayor} \times \text{altura} \times 0,52$$

Los cambios en los volúmenes tumorales de los grupos con el tiempo se muestran en la FIGURA 3. Los resultados muestran que el compuesto del Ejemplo 2-13 inhibió el crecimiento del tumor solo y además inhibió fuertemente el crecimiento del tumor cuando se usó en combinación con el anticuerpo anti-CTLA-4 de ratón.

Ejemplo farmacológico 4: Efecto de la terapia de combinación con el Compuesto del Ejemplo 2-13 y el anticuerpo anti-

PD-1 de ratón en un modelo de aloinjerto de la línea celular Sa1N de fibrosarcoma de ratón

Se evaluó el efecto de la terapia de combinación con el compuesto del Ejemplo 2-13 y un anticuerpo anti-PD-1 de ratón en un modelo de aloinjerto de una línea celular de fibrosarcoma de ratón, Sa1N (Cancer Res. (2012), 72(4), p917-27). Las células Sa1N se cultivaron usando un medio DMEM que contenía FBS al 10 % en volumen, Glutamax 2 mmol/l, 100 unidades/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomycin en una incubadora de CO₂. El día del trasplante, se retiró el sobrenadante del cultivo y después se lavaron las células Sa1N con PBS y se recogieron. Las células Sa1N recolectadas se suspendieron en PBS y se usaron como células de trasplante. Bajo anestesia, se trasplantaron subcutáneamente 2.000.000 células de trasplante en las regiones abdominales laterales derechas de ratones A/J hembra. El día 7 después del trasplante, los ratones se dividieron en cuatro grupos de un grupo de vehículo, un grupo de terapia única de compuesto del Ejemplo 2-13, un grupo de terapia única con anticuerpo anti-PD-1 de ratón y un grupo de terapia de combinación (el compuesto del Ejemplo 2-13 y el anticuerpo anti-PD-1 de ratón), conteniendo cada uno 15 individuos. El compuesto del Ejemplo 2-13 se administró repetidamente por vía oral a los ratones del grupo de terapia única con compuesto del Ejemplo 2-13 y al grupo de terapia de combinación a 5 mg/kg dos veces al día desde el día 7 después del trasplante hasta el día 21 después del trasplante. El anticuerpo anti-PD-1 de ratón se administró por vía intraperitoneal a los ratones del grupo de terapia única con anticuerpo anti-PD-1 de ratón y al grupo de terapia de combinación a una dosis de 3 mg/kg el día 7, el día 10, el día 14 y el día 17 después del trasplante. Se administró repetidamente por vía oral agua destilada a los ratones del grupo de vehículo y al grupo de terapia única con anticuerpos anti-PD-1 de ratón durante el mismo período que el del compuesto del Ejemplo 2-13. Se administró anticuerpo IgG1 de ratón por vía intraperitoneal a los ratones del grupo de vehículo y al grupo de terapia única del compuesto del Ejemplo 2-13 en los mismos tiempos que los del anticuerpo anti-PD-1 de ratón. Los volúmenes tumorales (mm³) se calcularon mediante la siguiente ecuación a partir de las longitudes de los tumores a lo largo del eje menor y el eje mayor y la altura del tumor que se midieron usando un calibre digital.

$$\text{Volumen del tumor} = \text{eje menor} \times \text{eje mayor} \times \text{altura} \times 0,52$$

Los cambios en los volúmenes tumorales de los grupos con el tiempo se muestran en la FIGURA 4. Como resultado, el compuesto del Ejemplo 2-13 inhibió el crecimiento del tumor solo y además inhibió fuertemente el crecimiento del tumor cuando se usó en combinación con el anticuerpo anti-PD-1 de ratón.

Ejemplo farmacológico 5: Efecto de la terapia de combinación con el Compuesto del Ejemplo 2-13 y el anticuerpo anti-PD-1 de ratón en un modelo de aloinjerto de la línea celular de cáncer colorrectal CT26 de ratón

Se evaluó el efecto de la terapia de combinación con el compuesto del Ejemplo 2-13 y un anticuerpo anti-PD-1 de ratón en un modelo de aloinjerto de una línea celular de cáncer colorrectal de ratón, CT26 (Cancer Res. (2013), 73(12), p3591-603). Las células CT26 se cultivaron usando un medio RPMI que contenía FBS al 10 % en volumen, Glutamax 2 mmol/l, 100 unidades/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomycin en una incubadora de CO₂. El día del trasplante, se retiró el sobrenadante del cultivo y después se lavaron las células CT26 con PBS y se recogieron. Las células CT26 recolectadas se suspendieron en PBS y se usaron como células de trasplante. Bajo anestesia, se trasplantaron subcutáneamente 1.000.000 células de trasplante en las regiones abdominales laterales derechas de ratones BALB/c hembra. El día 7 después del trasplante, los ratones se dividieron en cuatro grupos de un grupo de vehículo, un grupo de terapia única de compuesto del Ejemplo 2-13, un grupo de terapia única con anticuerpo anti-PD-1 de ratón y un grupo de terapia de combinación (el compuesto del Ejemplo 2-13 y el anticuerpo anti-PD-1 de ratón), conteniendo cada uno de 15 a 18 individuos. El compuesto del Ejemplo 2-13 se administró repetidamente por vía oral a los ratones del grupo de terapia única con compuesto del Ejemplo 2-13 y al grupo de terapia de combinación a 5 mg/kg dos veces al día desde el día 7 después del trasplante hasta el día 21 después del trasplante. El anticuerpo anti-PD-1 de ratón se administró por vía intraperitoneal a los ratones del grupo de terapia única con anticuerpo anti-PD-1 de ratón y al grupo de terapia de combinación a una dosis de 3 mg/kg el día 7, el día 10, el día 14 y el día 17 después del trasplante. Se administró repetidamente por vía oral agua destilada a los ratones del grupo de vehículo y al grupo de terapia única con anticuerpos anti-PD-1 de ratón durante el mismo período que el del compuesto del Ejemplo 2-13. Se administró anticuerpo IgG1 de ratón por vía intraperitoneal a los ratones del grupo de vehículo y al grupo de terapia única del compuesto del Ejemplo 2-13 en los mismos tiempos que los del anticuerpo anti-PD-1 de ratón. Los volúmenes tumorales (mm³) se calcularon mediante la siguiente ecuación a partir de las longitudes de los tumores a lo largo del eje menor y el eje mayor y la altura del tumor que se midieron usando un calibre digital.

$$\text{Volumen del tumor} = \text{eje menor} \times \text{eje mayor} \times \text{altura} \times 0,52$$

Los cambios en los volúmenes tumorales de los grupos con el tiempo se muestran en la FIGURA 5.

Como resultado, el compuesto del Ejemplo 2-13 inhibió el crecimiento del tumor solo y además inhibió fuertemente el crecimiento del tumor cuando se usó en combinación con el anticuerpo anti-PD-1 de ratón.

Aplicabilidad industrial

La combinación de la presente invención exhibe un fuerte efecto antitumoral y, por lo tanto, es útil para el tratamiento de cáncer.

ES 2 900 306 T3

Listado de secuencias

- 5 <110> ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.
- <120> COMBINACIONES QUE COMPRENDEN UN ANTAGONISTA DE EP4 Y UN INHIBIDOR DE PUNTO DE CONTROL INMUNITARIO
- 10 <130> P17-073WO
- <150> US 62/359504
- <151> 07/07/2016
- 15 <160> 8
- <210> 1
- <211> 113
- <212> PRT
- <213> *Homo sapiens*
- 20 <400> 1

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
1			5					10						15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Asp	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Ile	Thr	Phe	Ser	Asn	Ser
		20					25						30		
Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35				40						45			
Ala	Val	Ile	Trp	Tyr	Asp	Gly	Ser	Lys	Arg	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Phe
65				70					75					80	
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85					90						95	
Ala	Thr	Asn	Asp	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser
			100				105						110		
Ser															

- 25 <210> 2
- <211> 107
- <212> PRT
- <213> *Homo sapiens*
- 30 <400> 2

Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
1			5						10					15	
Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Tyr
		20						25					30		

ES 2 900 306 T3

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

5 <210> 3
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 3

10 Asn Ser Gly Met His
 1 5

15 <210> 4
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 4

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

20 Gly
 <210> 5
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 5

Asn Asp Asp Tyr
 1

30 <210> 6
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

35 <400> 6

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
 1 5 10

40 <210> 7
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 7

ES 2 900 306 T3

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

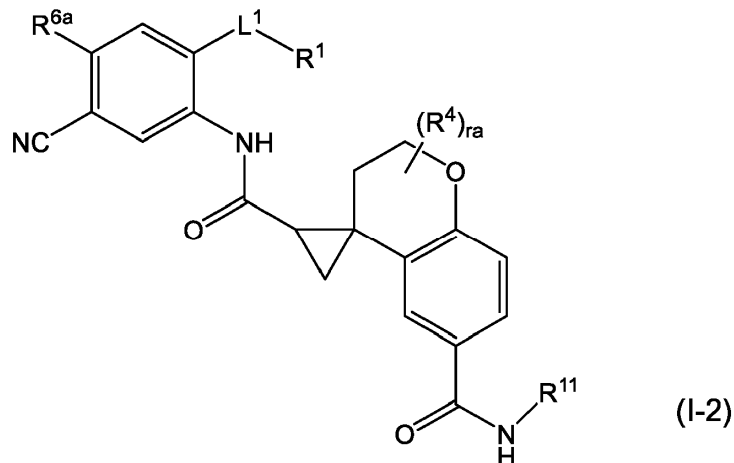
5 <210> 8
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

10 <400> 8

Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg Thr
1 5

REIVINDICACIONES

1. Un medicamento que comprende una combinación de un compuesto representado por la fórmula (I-2), una sal del mismo, un N-óxido del mismo, o un solvato del mismo, y un inhibidor del punto de control inmunitario,



en la que R¹ representa COOR⁸,

en la que R⁸ representa un átomo de hidrógeno, y

L¹ representa alquileo C1-5, alquilenilo C2-5 o alquinileno C2-5,

R^{6a} representa un átomo de hidrógeno o halógeno,

R⁴ representa halógeno, alquilo C1-4 o haloalquilo C1-4,

R¹¹ representa alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6, fenilo o un anillo heterocíclico de cuatro a seis miembros y puede estar sustituido con uno a tres R¹³, en donde, cuando existe una pluralidad de R¹³, la pluralidad de R¹³ cada uno independientemente puede ser igual o diferente, y

R¹³ representa halógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6, alcoxi C1-4, un grupo hidroxilo, -NR²⁰R²¹, benceno, o un anillo heterocíclico de cuatro a seis miembros, en donde R²⁰ y R²¹ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C1-4, y

ra representa un número entero de 0 a 2.

2. El medicamento de la reivindicación 1 que comprende una combinación de ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(isopropilcarbamoil)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico, una sal del mismo, o un solvato del mismo, y un inhibidor del punto de control inmunitario.

3. El medicamento de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde el inhibidor de punto de control inmunitario es un inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario seleccionado del grupo que consiste en CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM3, BTLA, B7H3, B7H4, CD160, CD39, CD73, A2aR, KIR, VISTA, IDO1, Arginasa I, TIGIT y CD115.

4. El medicamento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el inhibidor del punto de control inmunitario es un anticuerpo anti-PD-1 o un anticuerpo anti-CTLA-4.

5. El medicamento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en el tratamiento de cáncer.

6. El medicamento para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el cáncer es cáncer de estómago, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer renal o melanoma maligno.

7. Un compuesto representado por la fórmula (I-2) de acuerdo con la reivindicación 1, una sal del mismo, un solvato del mismo o un N-óxido del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer, en donde dicho compuesto, una sal del mismo, un solvato del mismo o un N-óxido del mismo, se administran en combinación con un inhibidor de punto de control inmunitario.

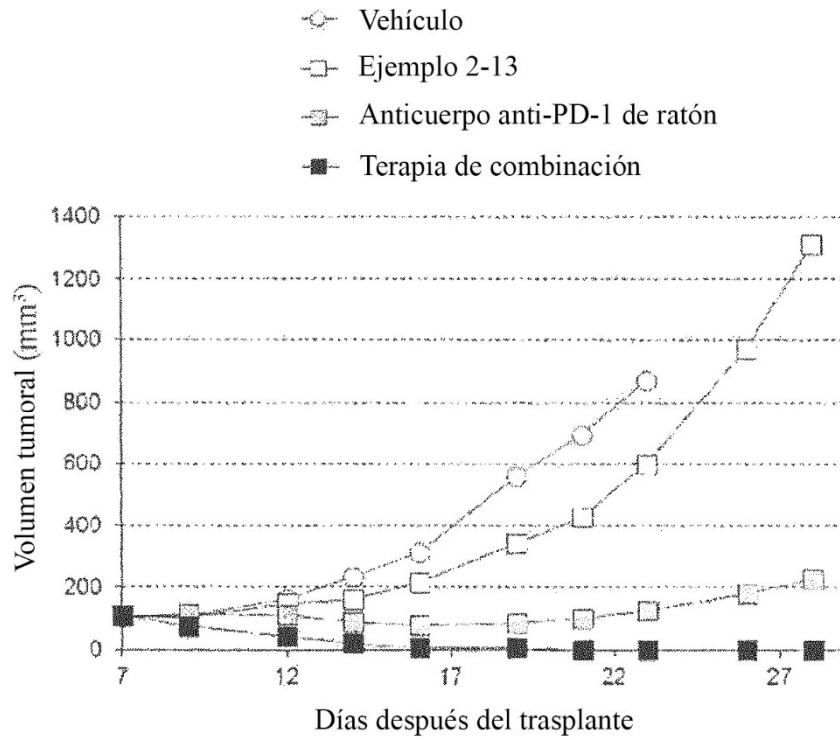
8. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el compuesto es ácido 4-[4-ciano-2-(((2'R,4S)-6-(isopropilcarbamoil)-2,3-dihidroespiro[cromeno-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil)amino)fenil]butanoico, una sal del mismo o un solvato del mismo.

9. Un agente terapéutico para su uso en el tratamiento de cáncer, que comprende una combinación del compuesto representado por la fórmula (I-2) de acuerdo con la reivindicación 1, una sal del mismo, un solvato del mismo o un N-

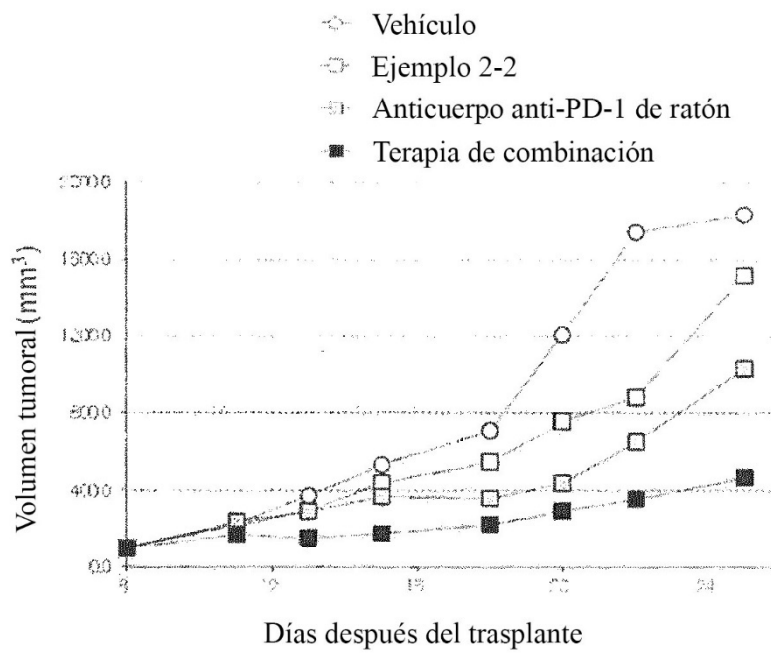
óxido del mismo, y un inhibidor del punto de control inmunitario.

- 5 10. Un agente terapéutico para su uso en el tratamiento de cáncer que contiene el compuesto representado por la fórmula (I-2) de acuerdo con la reivindicación 1, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo como un principio activo, **caracterizado por** administrarse en combinación con un inhibidor de punto de control inmunitario.
- 10 11. Un agente terapéutico para su uso en el tratamiento de cáncer que contiene un inhibidor de punto de control inmunitario como un principio activo, **caracterizado por** administrarse en combinación con el compuesto representado por la fórmula (I-2) de acuerdo con la reivindicación 1, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.
- 15 12. El agente terapéutico para su uso de acuerdo con s reivindicaciones 10 u 11, en donde el compuesto es ácido 4-[4-ciano-2-({[(2'R,4S)-6-(isopropilcarbamoil)-2,3-dihidroespiro[cromen-4,1'-ciclopropan]-2'-il]carbonil}amino)fenil]butanoico, una sal del mismo o un solvato del mismo.
- 20 13. El compuesto para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 7 u 8 o el agente terapéutico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en donde el inhibidor de punto de control inmunitario es un inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario seleccionado del grupo que consiste en CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM3, BTLA, B7H3, B7H4, CD160, CD39, CD73, A2aR, KIR, VISTA, IDO1, arginasa I, TIGIT y CD115.
- 25 14. El compuesto para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 7, 8 o 13 o el agente terapéutico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, en donde el inhibidor del punto de control inmunitario es un anticuerpo anti-PD-1 o un anticuerpo anti-CTLA-4.
- 30 15. El compuesto para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 7, 8, 13 o 14 o el agente terapéutico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, en donde el cáncer es cáncer de estómago, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer renal o melanoma maligno.
16. Un inhibidor del punto de control inmunitario para su uso en el tratamiento de cáncer, en donde dicho compuesto se administra en combinación con un compuesto representado por la fórmula (I-2) de acuerdo con la reivindicación 1, una sal del mismo, un solvato del mismo, un N-óxido del mismo.

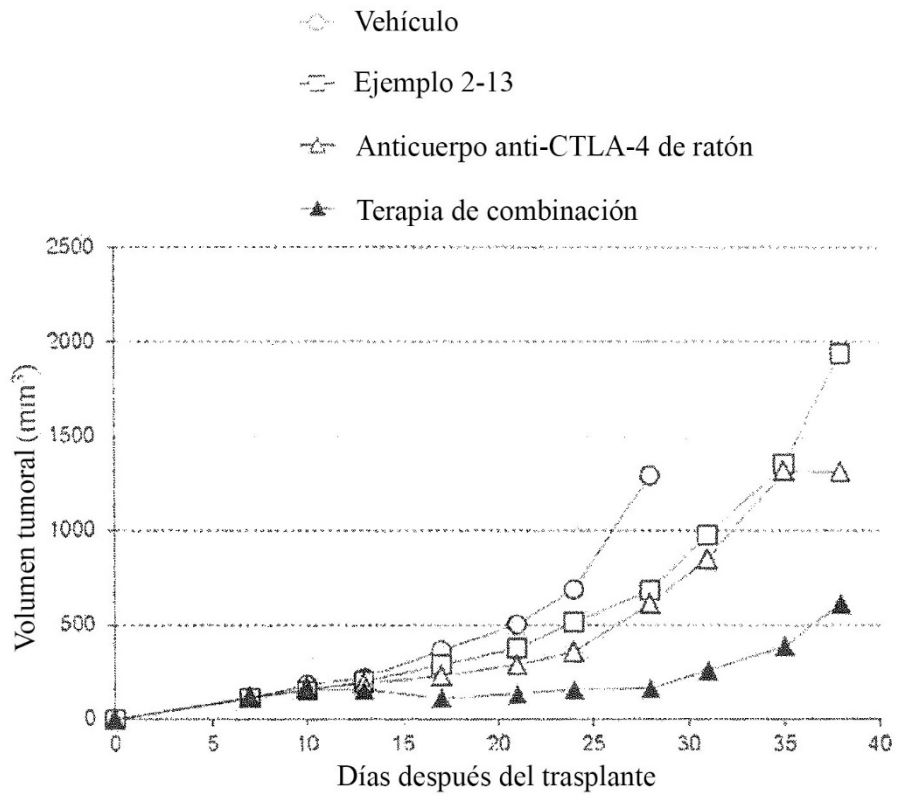
[FIG. 1]



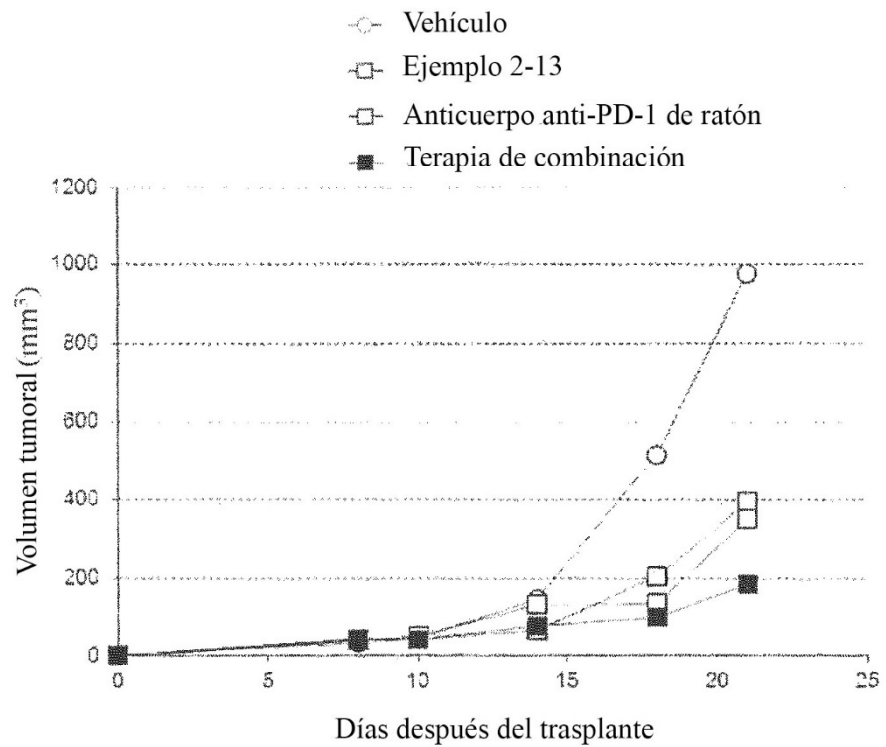
[FIG. 2]



[FIG. 3]



[FIG. 4]



[FIG. 5]

