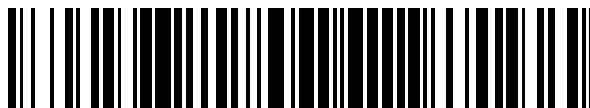


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 785 777**

21 Número de solicitud: 201930308

51 Int. Cl.:

C07D 209/96 (2006.01)

C07D 307/94 (2006.01)

C07D 311/96 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

04.04.2019

43 Fecha de publicación de la solicitud:

07.10.2020

71 Solicitantes:

UNIVERSIDAD DE MURCIA (100.0%)

Edificio Pleiades, 4ª Planta

30071 Espinardo (Murcia) ES

72 Inventor/es:

GARCÍA LÓPEZ, José Antonio ;

AZIZOLLAHI, , Hamid y

MEHTA, Vaibhav Pravinchandra

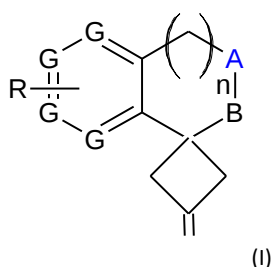
74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Nuria

54 Título: **COMPUESTOS ESPIRO-HETEROCÍCLICOS Y MÉTODO PARA SU PREPARACIÓN**

57 Resumen:

La presente invención se refiere a los compuestos espiro-heterocíclicos de fórmula general (I),



donde:

n es seleccionado de entre 0, 1 y 2;

G es seleccionado de entre C y N;

A es un heteroátomo seleccionado de entre O, S, N, NH y NR₁, donde R₁ es seleccionado de entre arilo, alquilo, heteroarilo, alquenilo y alquinilo;

B es seleccionado de entre CH₂ y CO;

R es seleccionado de entre hidrógeno, arilo, alquilo, heteroarilo, alquenilo y alquinilo, halógeno, CN, CO₂R₂, NHR₃, NR₄, SR₅, S(O)R₆, S(O)R₇, y OR₈, donde R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son iguales o diferentes y se selecciona de entre arilo, alquilo, heteroarilo, alquenilo y alquinilo. La presente invención se refiere también, al procedimiento de preparación de dichos compuestos y al uso de los mismos.

ES 2 785 777 A1

DESCRIPCIÓN

COMPUESTOS ESPIRO-HETEROCÍCLICOS Y MÉTODO PARA SU PREPARACIÓN

Sector de la técnica

- 5 La invención se encuadra en el campo general de la química, en concreto en el campo de los procesos de síntesis de productos orgánicos con aplicaciones industriales.

Antecedentes de la invención

- 10 Los compuestos espirocíclicos son productos orgánicos que poseen dos anillos que están unidos por un único átomo de carbono y se pueden clasificar según sea el número de miembros de que consta cada uno de los anillos. Este tipo de compuestos son de gran interés por su presencia y uso en productos naturales o fármacos. [Zheng, Y. et al. "*The use of spirocyclic scaffolds in drug discovery*", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 24 (2014)
- 15 3673–3682. b) Kotha, S. et al. "*Design and synthesis of spirocycles*" *Eur. J. Org. Chem.* 2017, 5316–5342]. Las aplicaciones, especialmente las de tipo farmacológico, de los compuestos espirocíclicos dependen en gran medida de los patrones de sustitución de los anillos que componen la unidad espirocíclica.
- 20 Uno de los tipos de espirociclos que ha generado gran interés en la industria química y farmacéutica es aquel cuya estructura incluye un anillo de ciclobutano sustituido en su esqueleto espirocíclico. La inmensa mayoría de los métodos descritos en la bibliografía para sintetizar espirociclos con anillos de ciclobutano generan este tipo de anillos con sustituyentes alquílicos en las distintas posiciones del ciclo, pero no producen anillos de ciclobutano con
- 25 sustituyentes de tipo alquenílico (dobles enlaces C=C). Estos métodos parten de sustratos que ya cuentan con el fragmento de ciclobutano sustituido [Carreira, E. M. and Fessard, T. C. "*Four-Membered Ring-Containing Spirocycles: Synthetic Strategies and Opportunities*" *Chem. Rev.* 2014, 114, 8257–8322]. Los métodos más importantes utilizados para construir compuestos espirocíclicos generando *in situ* el anillo de ciclobutano con sustituyentes
- 30 alquílicos o arílicos (no alquenílicos) se pueden clasificar en:
- a) reacciones de alquilación de ciclos que contienen protones en posición alfa a un grupo carbonilo, por ejemplo, los que están en posición 3 de un núcleo de oxindol, por reacción con 1,3-dibromopropano. [(a) Rangarajan, R. et al. PCT Int. Appl. 2013, 042035. (b)

Griffiths-Jones, C. M. et al, PCT Int. Appl. 2012, 143726. (c) Cuvigny, T.; Hullot, P.; Mulot, P.; Larcheveque, M.; Normant, H., *Can. J. Chem.* 1979, 57, 1201].

- 5 b) cicloadiciones de tipo [2+2]. [(a) Wang, L.-X. et al. *Asymmetric synthesis of 3,3'-spirooxindoles fused with cyclobutanes through organocatalytic formal [2 + 2] cycloadditions under H-bond-directing dienamine activation*, *Org. Lett.* 2014, 16, 6436–6439. b) Halskov, K. S. et al. *Organocatalytic enamine-activation of cyclopropanes for highly stereoselective formation of cyclobutanes*, *J. Am. Chem. Soc.* 2015, 137, 1685–1691.
- 10 c) reacciones de carbo-boración intramolecular de ioduros alquílicos con un resto alqueno catalizada por cobre. [Royes, J. et al. *Copper-catalyzed borylative ring closing C–C coupling toward spiro- and dispiroheterocycles*, *ACS Catal.* 2018, 8, 2833–2838].
- 15 d) reacciones que implican activación C–H de arenos. [Lautens, M. et al. *"Remote C–H alkylation and C–C bond cleavage enabled by an in situ generated palladacycle"*, *Nat. Chem.* 2017, 9, 361–368].

Es importante remarcar que estos métodos en los que se genera el anillo de ciclobutano en la propia síntesis del compuesto espirocíclico, generan anillos de ciclobutano con sustituyentes alquílicos, no con sustituyentes que contienen dobles enlaces C=C.

- 20 Los procesos descritos en la bibliografía para formar sistemas espirocíclicos que contengan específicamente un fragmento 2-metilen-ciclobutano son muy escasos. Para sistemas que contienen anillos aromáticos fusionados sólo existen casos muy particulares que dan lugar a estructuras de tipo fluoreno, y no son aplicables a otro tipo ciclos con mayor relevancia
- 25 farmacéutica. [(a) McGlinchey, M. J. et al. *From allenes to tetracenes: a synthetic and structural study of silyl- and halo-allenes and their dimers*. *Eur. J. Org. Chem.* 2007, 2611–2622. (b) McGlinchey, M. J. et al. *Syntheses, X-ray crystal structures and reactivity of fluorenylidene- and dibenzosuberonylidene-allenes: convenient precursors to dispirotetracenes, di-indenotetracenes and 2-phenyl-11b H-dibenz[cd,h]azulene*. *Org. Biomol.*
- 30 *Chem.* 2010, 8, 3997–4010].

Existen algunos sistemas policíclicos alifáticos, es decir no contienen anillos aromáticos u heteroaromáticos fusionados en su estructura, que presentan el fragmento 2-metilen-ciclobutano. Estos productos suelen generarse por reacciones de cicloadición [2+2], por

ejemplo de cetonas α,β -insaturadas con alenos. [(a) Takatori, K. et al., *Synthesis of methylenebicyclo[3.2.1]octanol by a Sm(II)-induced 1,2-rearrangement reaction with ring expansion of methylenebicyclo[4.2.0]octanone*. *Org. Lett.* 2017, 19, 3763–3766. (b) Brown, M. K. et al. *Synthesis of 1,3-substituted cyclobutanes by allenolate-alkene [2 +2] cycloaddition*, *J. Org. Chem.* 2016, 81, 8050–8060]. También hay un ejemplo de síntesis de lactamas espirocíclicas alifáticas que contienen el fragmento 2-metilen-ciclobutano formados en un proceso de oxapaladación intramolecular. [Tselikhovsky D. et al. *Cascade Pd(II)-catalyzed Wacker lactonization–Heck reaction: rapid assembly of spiranoid lactones*. *Chem. Commun.* 2016, 52, 3095-3098].

Hasta el momento, no existen en la bibliografía compuestos espiro-heterocíclicos cuya estructura esté formada por una unidad 2-metilen-ciclobutano, y un ciclo de tamaño variable que esté fusionado a un anillo aromático o heteroaromático, que no sea el núcleo de fluoreno. [McGlinchey, M. J. et al. *From allenes to tetracenes: a synthetic and structural study of silyl- and halo-allenes and their dimers*. *Eur. J. Org. Chem.* 2007, 2611–2622]. Los métodos descritos en la bibliografía comentados anteriormente, bien describen compuestos espirocíclicos que contienen anillos aromáticos y un grupo ciclobutilo con sustituyentes alquílicos en su estructura, pero no sustituyentes alquénílicos (dobles enlaces C=C), o bien describen compuestos espirocíclicos que contienen el fragmento 2-metilen-ciclobutano en compuestos alifáticos sin anillos aromáticos fusionados el otro anillo de la estructura espirocíclica. La presencia del fragmento C=CH₂ exocíclico en el anillo de ciclobutano cambia las propiedades de los compuestos espirocíclicos respecto a estructuras análogas que no lo contienen, al tratarse de un fragmento que da mayor rigidez al anillo.

La introducción de un fragmento C=CH₂ en el anillo de ciclobutano de compuestos espirocíclicos no es una transformación trivial, puesto que los métodos descritos anteriormente no son aplicables a la síntesis de este tipo de moléculas que contengan simultáneamente anillos aromáticos fusionados en uno de sus ciclos. Adicionalmente, los fragmentos C=CH₂ pueden servir como un punto estratégico para realizar procesos de funcionalización a través de reacciones conocidas para este grupo funcional como por ejemplo epoxidación o acoplamiento cruzado con otros grupos funcionales.

Dada la gran relevancia que tienen los compuestos espirocíclicos conteniendo

simultáneamente anillos fusionados con grupos aromáticos o heteroaromáticos y la unidad de ciclobutano sustituida y la dependencia de sus propiedades según sea el patrón de sustitución de estas unidades estructurales, resulta de enorme interés disponer de métodos que generen nuevos patrones de sustitución, como por ejemplo la introducción de fragmentos alquénlicos, que permitan obtener espirociclos con nuevas propiedades y aplicaciones, especialmente compuestos con aplicaciones farmacológicas.

Algunos ejemplos que ponen de relieve la gran relevancia de estos compuestos los encontramos en los siguientes documentos [(a) Ramizi, F. Sweis et al. "*Discovery and development of potent and selective inhibitors of histone methyltransferase G9a.*" *ACS Med. Chem. Lett.* 2014, 5, 205–209. (b) Ravi Kotrabasaiah et al. *Preparation of spiro[cyclobutane-1,3'-indolin]-2'-one derivatives as bromodomain inhibitors.* WO 2016203112 A1. (c) Tahri, Abdellah et al. *Preparation of indolylmethylspiropiperidinepyrrolopyridinone derivatives and analogs for use as RSV inhibitors.* WO 2014060411 A1. (d) Stuart Cockerill et al. *Pyrimidine derivatives and their use in treating or preventing a respiratory syncytial virus infection.* WO 2018025043 A1. (e) Ikeda, S. et al. *Preparation of heterospirocyclic compounds as MAGL inhibitors for treatment of neurodegenerative diseases.* WO 2017171100 A1. (f) Cook, B. N. et al. *Preparation of bicyclic compounds as modulators of retinoid-related orphan receptor γ ($ROR\gamma$ or $ROR\gamma$). WO 2015035032 A1.*

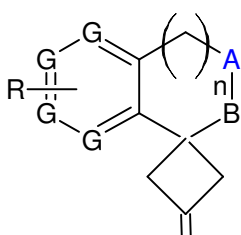
Las reacciones de carbopaladación intramolecular de alquenos son una herramienta que se ha aplicado a la obtención de diversas estructuras con sistemas cíclicos fusionados o espirocíclicos [(a) García-López, J. A. et al. *Trapping sigma-alkyl-palladium(II) intermediates with arynes encompassing intramolecular C-H activation: spirobiaryls through Pd-catalyzed cascade reactions.* *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2016, 55, 14389. (b) García-López, J. A. et al. *Synthesis of spiro-oxoindoles through Pd-catalyzed remote C-H alkylation using alpha-diazocarbonyl compounds.* *Chem. Commun.*, 2017, 53, 2842].

Existe pues la necesidad de proporcionar nuevos compuestos espirociclos con nuevas propiedades y aplicaciones, especialmente compuestos con aplicaciones farmacológicas.

Breve descripción de la invención

La presente invención soluciona los problemas descritos en el estado de la técnica ya que proporciona compuestos espirocíclicos donde uno de los anillos está constituido por una
 5 unidad 2-metilen-ciclobutano, y el otro anillo del sistema espirocíclico es de tamaño variable (5, 6, o 7 miembros), contiene heteroátomos en su cadena y está fusionado con un grupo aromático. Así, por ejemplo, los compuestos espirocíclicos sintetizados pueden contener fragmentos de gran relevancia por su presencia en productos con actividad farmacológica, como son los núcleos de oxindol, indolina, dihidrobenzofurano, etc.

Así pues, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto espiro-
 10 heterocíclico de fórmula general (I), (de aquí en adelante, compuesto de la presente invención),



(I)

donde:

n es seleccionado de entre 0, 1 y 2;

G es seleccionado de entre C y N;

A es un heteroátomo seleccionado de entre O, S, N, NH y NR₁, donde R₁ es seleccionado de
 20 entre arilo, alquilo, heteroarilo, alquenilo y alquinilo;

B es seleccionado de entre CH₂ y CO;

R es seleccionado de entre hidrógeno, arilo, alquilo, heteroarilo, alquenilo y alquinilo, halógeno, CN, CO₂R₂, NHR₃, NR₄, SR₅, S(O)R₆, S(O)2R₇ y OR₈, donde R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇
 25 y R₈ son iguales o diferentes y se selecciona de entre arilo, alquilo, heteroarilo, alquenilo y alquinilo.

En la presente invención por arilo se refiere un hidrocarburo aromático monocíclico, bicíclico, trícíclico o tetracíclico que comprende una estructura aromática formada por entre 6 y 16 átomos de carbono.

En la presente invención por alquenilo se refiere a radicales de cadenas hidrocarbonadas de 2 a 25 átomos de carbono que contienen uno o más enlaces carbono-carbono dobles.

En la presente invención por alquilo se refiere a radicales de cadenas hidrocarbonadas, lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 16 átomos de carbono,

- 5 En la presente invención por alquinilo se refiere a radicales de cadenas hidrocarbonadas de 2 a 25 átomos de carbono que contienen uno o más enlaces carbono-carbono triples.

En la presente invención por heteroarilo se refiere a grupos cíclicos aromáticos de cinco o más miembros, que contienen un mínimo de 4 átomos de carbono, y que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene átomos de carbono.

- 10 En una realización más en particular, la presente invención se refiere al compuesto de la presente invención, donde:

n es 0;

G es seleccionado de entre C y N;

A es NR_1 , donde R_1 es seleccionado de entre arilo, alquilo, heteroarilo, alquenilo y alquinilo;

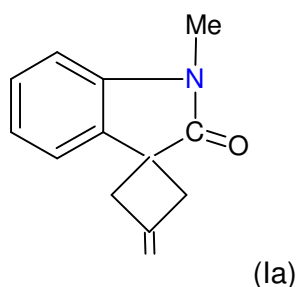
15

B es CO, y

R es seleccionado de entre hidrógeno, arilo, alquilo, heteroarilo, alquenilo y alquinilo, halógeno, CN, CO_2R_2 , NHR_3 , NR_4 , SR_5 , $S(O)R_6$, $S(O)_2R_7$ y OR_8 , donde R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 son iguales o diferentes y se selecciona de entre arilo, alquilo, heteroarilo, alquenilo y alquinilo.

20

Más en particular el compuesto de la presente invención comprende fragmentos oxoindol y 2-metilen-ciclobutano. Mas en particular, el compuesto de la presente invención comprende la fórmula (Ia).



En una realización más en particular, la presente invención se refiere al compuesto de la presente invención, donde

n es 1;

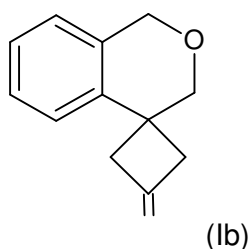
G es seleccionado de entre C y N;

5 A es O;

B es CH₂;

R es seleccionado de entre hidrógeno, arilo, alquilo, heteroarilo, alquenilo y alquinilo, halógeno, halógeno, CN, CO₂R₂, NHR₃, NR₄, SR₅, S(O)R₆, S(O)₂R₇ y OR₈, donde R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son iguales o diferentes y se selecciona de entre arilo, alquilo, heteroarilo,
10 alquenilo y alquinilo.

Más en particular, el compuesto de la presente invención comprende fragmentos isocromano y 2-metilen-ciclobutano. Más en particular, el compuesto de la presente invención comprende la fórmula (Ib).



15

En una realización más en particular, la presente invención se refiere al compuesto de la presente invención, donde:

n es 1;

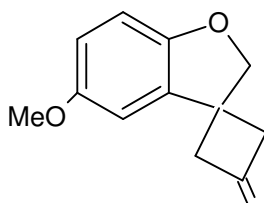
G es seleccionado de entre C y N;

20 A es O;

B es CH₂;

R es seleccionado de entre hidrógeno, arilo, alquilo, heteroarilo, alquenilo y alquinilo, halógeno, halógeno, CN, CO₂R₂, NHR₃, NR₄, SR₅, S(O)R₆, S(O)₂R₇ y OR₈, donde R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son iguales o diferentes y se selecciona de entre arilo, alquilo, heteroarilo,
25 alquenilo y alquinilo.

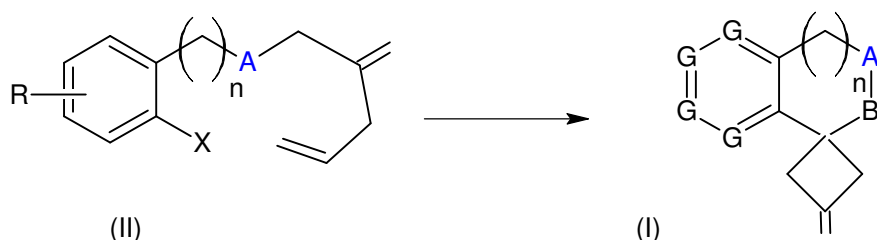
Más en particular, el compuesto de la presente invención comprende fragmentos 2,3-dihidrobenzofurano y 2-metilen-ciclobutano. Más en particular, el compuesto de la presente invención comprende la fórmula (Ic).



5 (Ic)

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de la presente invención, (de aquí en adelante procedimiento de la presente invención) que comprende:

a) carbometalación intramolecular del compuesto de fórmula general (II) para dar lugar al
10 compuesto de fórmula general (I) en presencia de un catalizador conformado por un metal de transición, un ligando orgánico y una base inorgánica, según el esquema general 1:



Esquema general 1: Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula general (I) a partir
15 del compuesto de fórmula general (II), donde:

n es seleccionado de entre 0, 1 y 2;

X es un halógeno;

A es un heteroátomo seleccionado de entre O, S, N, NH, NR₁, donde R₁ es seleccionado de entre arilo, alquilo, heteroarilo, alquenilo y alquinilo; .

20 B es seleccionado de entre CH₂ y CO;

R es seleccionado de entre hidrógeno, arilo, alquilo, heteroarilo, alquenilo y alquinilo, halógeno, CN, CO₂R₂, NHR₃, NR₄, SR₅, S(O)R₆, S(O)₂R₇ y OR₈, donde R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son iguales o diferentes y se selecciona de entre arilo, alquilo, heteroarilo, alquenilo y alquinilo.

25 En una realización más en particular, donde el catalizador conformado por un metal de

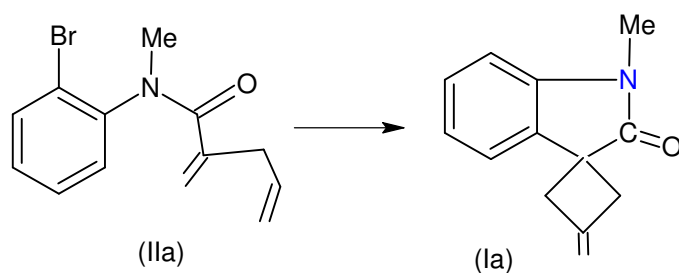
transición es un catalizador de paladio, más en particular, el catalizador es una sal de paladio.

En una realización más en particular, el ligando orgánico es seleccionado de entre fosfina monodentada y carbono N-heterocíclico sustituido.

5

En una realización más en particular, el procedimiento de la presente invención consta de una carbopaladación intramolecular del compuesto de fórmula general (IIa) para dar lugar al compuesto de fórmula general (Ia), según el esquema A,

10



Esquema A: Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula general (Ia) a partir del compuesto de fórmula general (IIa), donde

15

n es 0,

X es bromo,

A es NR₁, donde R₁ es seleccionado de entre arilo, alquilo, heteroarilo, alquenilo y alquinilo,

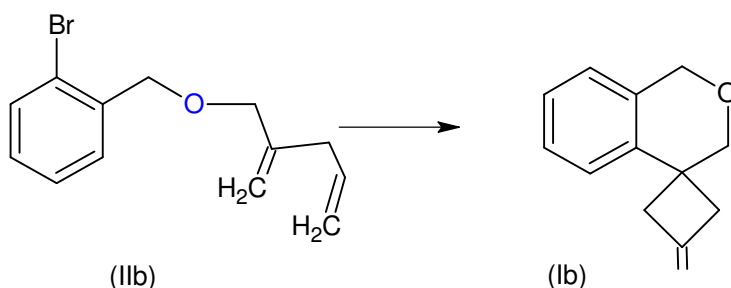
B es CO, y

20

R es seleccionado de entre hidrógeno, arilo, alquilo, heteroarilo, alquenilo y alquinilo, halógeno, CN, CO₂R₂, NHR₃, NR₄, SR₅, S(O)R₆, S(O)₂R₇ y OR₈, donde R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son iguales o diferentes y se selecciona de entre arilo, alquilo, heteroarilo, alquenilo y alquinilo.

En otra realización más en particular, el procedimiento de la presente invención consta de una carbopaladación intramolecular del compuesto de fórmula general (IIb) para dar lugar al compuesto de fórmula general (Ib), según el esquema B,

25



Esquema B: Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula general (Ib) a partir del compuesto de fórmula general (IIb), donde:

5

n es 1;

X es bromo;

A es O:

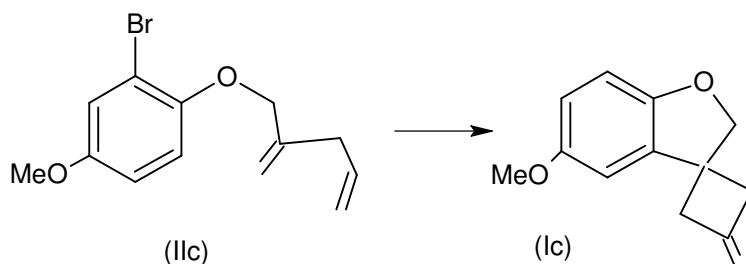
10 B es CH₂;

R es seleccionado de entre hidrógeno, arilo, alquilo, heteroarilo, alquenilo y alquinilo, halógeno, CN, CO₂R₂, NHR₃, NR₄, SR₅, S(O)R₆, S(O)2R₇ y OR₈, donde R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ donde R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ son iguales o diferentes y se selecciona de entre arilo, alquilo, heteroarilo, alquenilo y alquinilo.

15

En otra realización más en particular, el procedimiento de la presente invención consta de una carbopalladación intramolecular del compuesto de fórmula general (IIc) para dar lugar al compuesto de fórmula general (Ic), según el esquema C,

20



Esquema C: Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula general (Ic) a partir del

compuesto de fórmula general (IIc), donde:

n es 0;

X es bromo;

5 A es O;

B es CH₂,

R es seleccionado de entre hidrógeno, arilo, alquilo, heteroarilo, alquenilo y alquinilo, halógeno, CN, CO₂R₂, NHR₃, NR₄, SR₅, S(O)R₆, S(O)2R₇ y OR₈, donde R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son iguales o diferentes y se selecciona de entre arilo, alquilo, heteroarilo, alquenilo y alquinilo.

10

En otra realización más en particular el procedimiento de la presente invención comprende una carga de catalizador de entre 2-15 mol %.

15 En otra realización más en particular, el procedimiento de la presente invención comprende una carga de ligando orgánico de entre 3-25 mol %.

En otra realización más en particular, el procedimiento de la presente invención se realiza a una temperatura comprendida entre 70-150°C. Preferentemente entre 80-120°C.

20

Descripción detallada de la invención

El método de síntesis de los espirociclos que incluyen la unidad 2-metilen-ciclobutano en su estructura consiste en una reacción en cascada catalizada por paladio en la que resulta clave utilizar sustratos de partida que contienen una unidad 1,4-dieno en la cadena alifática y un sistema catalítico basado en Pd(0).

25

El procedimiento experimental en el que se basa el método de síntesis es el siguiente: en un tubo Carius (o matraz Schlenk) limpio y seco, conteniendo un núcleo de agitación magnético, se añade un precatalizador que genere Pd(0) en el medio de reacción, consistente en una sal de Pd(II) (2.5–10 mol%), un ligando orgánico de tipo fosfina monodentada o carbeno N-

30

- heterocíclico sustituido NHCs (5-20 mol%, según sea el porcentaje de la sal de Pd(II)) y una base inorgánica (1.5 equiv) secuencialmente. El aire del matraz se reemplaza por una atmósfera inerte (nitrógeno o argón). El sustrato de partida [conteniendo el fragmento 1,4-dieno enlazado a una cadena que tienen un anillo aromático (o heteroaromático) con un
- 5 sustituyente halógeno (o pseudohalógeno) en posición 2] (1 equivalente) se disuelve en tolueno seco bajo nitrógeno, y se añade a la mezcla de reacción conteniendo el resto de reactivos. A continuación, se añade tolueno seco hasta que la concentración resultante sea de 0.05 M en sustrato. La mezcla se calienta a una temperatura mínima de 80 °C durante 16 h. Tras enfriar la mezcla, el crudo de reacción se filtra y el sólido se lava con disolvente
- 10 orgánico que disuelva que el producto orgánico. El disolvente del filtrado se evapora a vacío y el aceite crudo resultante se purifica por cromatografía. De esta forma se obtiene un compuesto orgánico que consta de una estructura espirocíclica formada por un fragmento 2-metilen-ciclobutano, y un anillo de 5, 6, o 7 miembros.
- 15 La proporción molar de catalizador ($\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{ligando}$) que se añade a la mezcla de reacción depende tanto del sustrato de partida como de la temperatura de reacción a la que se trabaje. Así por ejemplo, para sustratos de tipo N-2-haloaril-amida conteniendo la unidad 1,4-dieno (Figura 4), la reacción tiene lugar en buen rendimiento a 80 °C, con una carga de catalizador del 2.5 mol% de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y 5 mol% de PPh_3 . Para sustratos de tipo 2-haloaril éter
- 20 conteniendo la unidad 1,4-dieno (Figura 6), la reacción se completa con una carga de catalizador del 10 mol% de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y 20 mol% de PCy_3 a 80 °C, pero si se trabaja a una temperatura mayor (120 °C) se puede bajar al 5 mol% de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y 10 mol% de PCy_3 para que la reacción proceda en buen rendimiento.
- 25 La reacción ocurre en un solo paso por un mecanismo en cascada consistente en los siguientes pasos: a) adición oxidante del enlace C–X presente en el producto de partida a Pd(0); b) doble carbopaladación intramolecular del fragmento 1,4-dieno, y finalmente c) eliminación beta de hidrogeno.
- 30 El método de síntesis de la presente invención es general y aplicable a varios tipos de anillos heterocíclicos con distintos heteroátomos y tamaños de ciclo. Es especialmente interesante la aplicación a sustratos tipo amida, que dan lugar a [4,5]-espirooxoindoles funcionalizados, unos compuestos de gran importancia farmacéutica.

Los compuestos obtenidos mediante la aplicación de este método presentan una serie de aspectos novedosos, entre los que cabe destacar:

5 a) Los espirociclos sintetizados presentan un doble enlace C=C exocíclico en la posición 2 respecto al carbono espirocíclico. Estas estructuras pueden presentar propiedades intrínsecas distintas a las estructuras en las que existe un simple anillo de ciclobutano. La presencia del fragmento C=CH₂ exocíclico cambia las propiedades de los compuestos espirocíclicos respecto a estructuras análogas que no lo contienen. La
10 introducción del fragmento alquenílico puede por tanto ser de interés en los procesos de screening de nuevos fármacos, y la síntesis de librerías moleculares.

b) Adicionalmente, el doble enlace C=C exocíclico podría funcionalizarse posteriormente, dando lugar a una mayor complejidad estructural de estos compuestos. Es decir, los
15 espirociclos sintetizados pueden a su vez utilizarse como productos de partida para preparar otras familias de compuestos al contar con un fragmento alquénico.

Ejemplo 1. Preparación del espirociclo **1a**, conteniendo los fragmentos oxoindol y 2-metilen-
20 ciclobutano (ESQUEMA GENERAL A).

En un tubo Carius limpio y seco, conteniendo un núcleo de agitación magnético, se añadió Pd(OAc)₂ (4 mg, 2.5 mol%), PPh₃ (9 mg, 5 mol%) y K₂CO₃ (140 mg, 1.5 equiv) secuencialmente. El tubo fue cerrado y se realizaron tres ciclos vacío/nitrógeno para
25 reemplazar el aire de su interior por nitrógeno. El sustrato 1,4-dieno de partida correspondiente, en este caso **IIa**, (196 mg, 0.7 mmol, 1 equivalente) se disolvió en 1 mL de tolueno seco bajo nitrógeno, y se añadió a la mezcla de reacción conteniendo el resto de reactivos. A continuación, se añadieron 13 mL de tolueno seco (la concentración resultante fue de 0.05 M en **IIa**). La mezcla se calentó a 80 °C durante 16 h. Tras enfriar el tubo Carius,
30 el crudo se filtró y el sólido se lavó con diclorometano (10 mL). El disolvente del filtrado se evaporó a sequedad a vacío y el aceite crudo resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando un gradiente de éter de petróleo/EtOAc en relación en volumen 10:1 a 5:1.

Rendimiento del producto **1a** aislado: 120 mg, 0.6 mmol, 86%. Aceite amarillo. ¹H NMR (300

MHz, Chloroform-*d*) δ 7.48 (ddd, $J = 7.4, 1.3, 0.6$ Hz, 1H), 7.27 (td, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.08 (td, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 6.81 (dt, $J = 7.7, 0.7$ Hz, 1H), 5.01 (m, 2H), 3.51 – 3.31 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.01 – 2.86 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, chloroform-*d*) δ 179.24 (s, Cq), 143.05 (s, Cq), 142.00 (s, Cq), 133.93 (s, Cq), 127.91 (s, CH), 122.63 (s, CH), 121.79 (s, CH), 107.68 (s, CH), 107.57 (s, CH₂), 43.30 (s, Cq) 41.91 (s, CH₂), 26.20 (s, CH₃). HMRS (+ESI) calculado para C₁₃H₁₄NO [M+H]⁺ 200.107, valor encontrado experimentalmente 199.0997.

Ejemplo 2. Preparación del espirociclo **1b**, conteniendo los fragmentos isocromano y 2-metilen-ciclobutano (Esquema B).

10

En un tubo Carius limpio y seco, conteniendo un núcleo de agitación magnético, se añadió Pd(OAc)₂ (4.4 mg, 10 mol%), PCy₃ (12 mg, 20 mol%) y K₂CO₃ (42 mg, 1.5 equiv) secuencialmente. El tubo fue cerrado y se realizaron tres ciclos vacío/nitrógeno para reemplazar el aire de su interior por nitrógeno. El sustrato 1,4-dieno de partida correspondiente, en este caso **11b**, (53 mg, 0.2 mmol, 1 equivalente) se disolvió en 1 mL de tolueno seco bajo nitrógeno, y se añadió a la mezcla de reacción conteniendo el resto de reactivos. A continuación, se añadieron 3 mL de tolueno seco (la concentración resultante fue de 0.05 M en **11b**). La mezcla se calentó a 80 °C durante 16 h. Tras enfriar el tubo Carius, el crudo se filtró y el sólido se lavó con diclorometano (10 mL). El disolvente del filtrado se evaporó a sequedad a vacío y el aceite crudo resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando un gradiente de etér de petróleo/EtOAc.

20

Rendimiento del espirociclo **1b** aislado: 20 mg, 0.106 mmol, 53%. Aceite amarillo. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.57 (dd, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 1H), 7.17 (td, $J = 7.4, 1.3$ Hz, 1H), 6.96 (m, 1H), 4.97 (m, 2H), 4.81 (d, $J = 0.9$ Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.05 – 2.94 (m, 2H), 2.83 – 2.72 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 143.87 (s, Cq), 140.44 (s, Cq), 133.84 (s, Cq), 127.14 (s, CH), 126.11 (s, CH), 125.42 (s, CH), 123.81 (s, CH), 108.23 (s, CH₂), 74.58 (s, CH₂), 68.86 (s, CH₂), 43.47 (s, Cq). HMRS (+APCI) calculado para C₁₃H₁₅O [M+H]⁺ 187.1117, valor encontrado experimentalmente 187.1115.

25

30

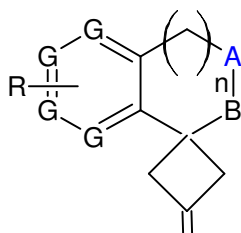
Ejemplo 3. Preparación del espirociclo **1c**, conteniendo los fragmentos 2,3-dihidrobenzofurano y 2-metilen-ciclobutano (Esquema C).

En un tubo Carius limpio y seco, conteniendo un núcleo de agitación magnético, se añadió Pd(OAc)₂ (3.6 mg, 10 mol%), PCy₃ (9 mg, 20 mol%) y K₂CO₃ (33 mg, 1.5 equiv) secuencialmente. El tubo fue cerrado y se realizaron tres ciclos vacío/nitrógeno para reemplazar el aire de su interior por nitrógeno. El sustrato 1,4-dieno de partida correspondiente, en este caso **IIc**, (45 mg, 0.16 mmol, 1 equivalente) se disolvió en 1 mL de tolueno seco bajo nitrógeno, y se añadió a la mezcla de reacción conteniendo el resto de reactivos. A continuación, se añadieron 2 mL de tolueno seco (la concentración resultante fue de 0.05 M en **IIc**). La mezcla se calentó a 80 °C durante 16 h. Tras enfriar el tubo Carius, el crudo se filtró y el sólido se lavó con diclorometano (10 mL). El disolvente del filtrado se evaporó a sequedad a vacío y el aceite crudo resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando un gradiente de etér de petróleo/EtOAc.

Rendimiento del producto **Ic** aislado: 17 mg, 0.085 mmol, 53%. Aceite amarillo. ¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.92 (dd, *J* = 2.0, 1.2 Hz, 1H), 6.74 – 6.63 (m, 2H), 5.05 – 4.83 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.11 – 3.01 (m, 2H), 3.00 – 2.90 (m, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 154.58 (s, Cq), 153.58 (s, Cq), 142.67 (s, Cq), 135.31 (s, Cq), 113.29 (s, CH), 109.27 (s, CH), 108.36 (s, CH), 107.59 (s, CH₂), 83.70 (s, CH₂), 56.06 (s, CH₃), 45.24 (s, CH₂), 43.61 (s, Cq). HMRS (+APCI) calculado para C₁₃H₁₅O₂ [M+H]⁺ 203.1067, valor encontrado experimentalmente 203.1062.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto espiro-heterocíclico de fórmula general I



(I)

5 donde:

n es seleccionado de entre 0, 1 y 2;

G es seleccionado de entre C y N;

A es un heteroátomo seleccionado de entre O, S, N, NH y NR₁, donde R₁ es seleccionado de entre arilo, alquilo, heteroarilo, alquenilo y alquinilo;

10 B es seleccionado de entre CH₂ y CO;

R es seleccionado de entre hidrógeno, arilo, alquilo, heteroarilo, alquenilo y alquinilo, halógeno, CN, CO₂R₂, NHR₃, NR₄, SR₅, S(O)R₆, S(O)R₇, y OR₈, donde R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son iguales o diferentes y se selecciona de entre arilo, alquilo, heteroarilo, alquenilo y alquinilo.

15

2. Compuesto según la reivindicación 1, donde:

n es 0;

G es seleccionado de entre C y N;

A es NR₁, donde R₁ es seleccionado de entre arilo, alquilo, heteroarilo, alquenilo y alquinilo;

20 B es CO, y

R es seleccionado de entre hidrógeno, arilo, alquilo, heteroarilo, alquenilo y alquinilo, halógeno, CN, CO₂R₂, NHR₃, NR₄, SR₅, S(O)R₆, S(O)R₇ y OR₈, donde R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son iguales o diferentes y se selecciona de entre arilo, alquilo, heteroarilo, alquenilo y alquinilo.

3. Compuesto según la reivindicación 1, donde:

n es 1;

G es seleccionado de entre C y N;

5 A es O;

B es CH₂;

R es seleccionado de entre hidrógeno, arilo, alquilo, heteroarilo, alquenilo y alquinilo, halógeno, halógeno, CN, CO₂R₂, NHR₃, NR₄, SR₅, S(O)R₆, S(O)₂R₇ y OR₈, donde R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son iguales o diferentes y se selecciona de entre arilo, alquilo, heteroarilo, alquenilo y alquinilo.

4. Compuesto según la reivindicación 1, donde:

n es 0;

G es seleccionado de entre C y N;

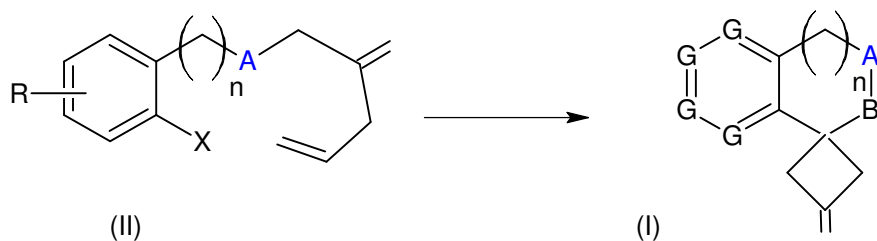
15 A es O;

B es CH₂;

R es seleccionado de entre hidrógeno, arilo, alquilo, heteroarilo, alquenilo y alquinilo, halógeno, halógeno, CN, CO₂R₂, NHR₃, NR₄, SR₅, S(O)R₆, S(O)₂R₇, OR₈, donde R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son iguales o diferentes y se selecciona de entre arilo, alquilo, heteroarilo, alquenilo y alquinilo.

5. Procedimiento para la preparación de un compuesto espiro-herocíclico de fórmula general (I), según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 que comprende:

a) carbometalación intramolecular del compuesto de fórmula general (II) para dar lugar al compuesto de fórmula general (I) en presencia de un catalizador conformado por un metal de transición, un ligando orgánico y una base inorgánica:



donde

n es seleccionado de entre 0, 1 y 2;

5 X es un halógeno;

A es un heteroátomo seleccionado de entre O, S, N, NH y NR₁, donde R₁ es seleccionado de entre arilo, alquilo, heteroarilo, alquenilo y alquinilo;

B es seleccionado de entre CH₂ y CO;

R es seleccionado de entre Hidrógeno, arilo, alquilo, heteroarilo, alquenilo y alquinilo, halógeno, CN, CO₂R₂, NHR₃, NR₄, SR₅, S(O)R₆, S(O)R₇ y OR₈, donde R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son iguales o diferentes y se selecciona de entre arilo, alquilo, heteroarilo, alquenilo y alquinilo.

6. Procedimiento según la reivindicación 5, donde el catalizador conformado por un metal de transición es un catalizador de paladio.

7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5-6, donde el ligando orgánico es seleccionado de entre fosfina monodentada y carbono N-heterocíclico sustituido.

8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5-7, donde:

n es 0;

X es bromo;

A es NR₁, donde R₁ es seleccionado de entre arilo, alquilo, heteroarilo, alquenilo y alquinilo;

B es CO, y

R es seleccionado de entre hidrógeno, arilo, alquilo, heteroarilo, alquenilo y alquinilo, halógeno, CN, CO₂R₂, NHR₃, NR₄, SR₅, S(O)R₆, S(O)2R₇ y OR₈, donde R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son iguales o diferentes y se selecciona de entre arilo, alquilo, heteroarilo, alquenilo y alquinilo.

5

9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5-7, donde:

n es 1;

X es bromo;

10 A es O:

B es CH₂;

R es seleccionado de entre hidrógeno, arilo, alquilo, heteroarilo, alquenilo y alquinilo, halógeno, CN, CO₂R₂, NHR₃, NR₄, SR₅, S(O)R₆, S(O)2R₇ y OR₈, donde R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son iguales o diferentes y se selecciona de entre arilo, alquilo, heteroarilo, alquenilo y alquinilo.

15

10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5-7, donde:

n es 0;

X es bromo;

20 A es O;

B es CH₂,

R es seleccionado de entre hidrógeno, arilo, alquilo, heteroarilo, alquenilo y alquinilo, halógeno, CN, CO₂R₂, NHR₃, NR₄, SR₅, S(O)R₆, S(O)2R₇ y OR₈, donde R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son iguales o diferentes y se selecciona de entre arilo, alquilo, heteroarilo, alquenilo y alquinilo.

25

11. Uso del compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para el cribado y evaluación de fármacos.



- ②① N.º solicitud: 201930308
②② Fecha de presentación de la solicitud: 04.04.2019
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 2016/203112 A1 (ORION CORP.) 22/12/2016, resumen, reivindicaciones	1-11
A	WO 2015/092118 A1 (ORION CORP.) 25/06/2015, resumen, reivindicaciones	1-11
A	M PÉREZ-GÓMEZ et al. Synthesis of spiro-oxoindoles through Pd-catalyzed remote C-H alkylation using alfa-diazocarbonyl compounds. Chemical Communications , 2017, Vol. 53, Páginas 2842-2845 todo el documento	1-11

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
30.09.2019

Examinador
M. Fernández Fernández

Página
1/2

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D209/96 (2006.01)**C07D307/94** (2006.01)**C07D311/96** (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, ESPACENET, CAS, REGISTRY, PUBCHEM